

**Über das Vorkommen
maligner Nerventumoren
bei der v. Recklinghausenschen
Neurofibromatose**

von
Reinhard Bressel
aus
Essen

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. E. Müller

Über das Vorkommen maligner Nerventumoren bei der v. Recklinghausenschen Neurofibromatose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Reinhard Bressel

aus

Essen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. med. E. Wetterer
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Schmidt
Koreferent: Prof. Dr. med. E. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 3. 1968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.0 Einleitung	1
2.0 v. Recklinghausensche Neurofibromatose	1
2.1 Definition und Synonyma	1
2.2 Ätiologie und Pathogenese	2
2.3 Häufigkeit	6
2.4 Alters- und Geschlechtsverteilung	6
2.5 Vererbung	7
2.6 Erscheinungsformen und Symptomatik	8
2.7 Maligne Transformation der Neurofibrome	11
2.71 Terminologie	11
2.72 Vorkommen und Häufigkeit	12
2.73 Alters- und Geschlechtsverteilung	14
2.74 Vererbung	15
2.75 Symptomatik und Lokalisation	15
2.76 Metastasen	17
2.77 Ätiologische Faktoren der malignen Entartung	18
3.0 Kasuistik	21
3.1 Fallbericht	21
3.2 Makroskopischer Befund	26
3.3 Histologischer Befund	29
4.0 Diskussion	32
5.0 Zusammenfassung und Schluß	40
6.0 Literaturverzeichnis	

1.0 Einleitung =====

Das Vorkommen maligner Nerventumoren als Komplikation der Neurofibromatose ist nach Meinung vieler Autoren ein ziemlich seltener Befund, doch findet man in der Literatur eine Anzahl solcher Fälle berichtet. Da dieses Vorkommen aber immer noch zu den ungeklärten Problemen der Krankheit gehört, ist es nötig, durch weitere Veröffentlichungen zur Klärung derselben beizutragen.

2.0 v. Recklinghausensche Neurofibromatose =====

2.1 Definition und Synonyma

Die Recklinghausensche Krankheit oder Neurofibromatose wird als eine erbliche, gelegentlich mit Mißbildungen vergesellschaftete Erkrankung definiert, die durch zahlreiche, bis zu hunderten, vor allem an der Haut sitzende, teils schmerzhafte Knoten und Pigmentflecke gekennzeichnet ist. Bisweilen kommen auch spindlige, knollige Verdickungen der größeren Nervenstämmen und Kombinationen mit Geschwülsten des ZNS vor.

Sie wird auch als polysymptomatische Phakomatose mit Ausgang vom Nervensystem (GREITHER), als Dystrophia ontogenetica Recklinghausen (STARK), als Neurinomatosi centralis et peripherica (NOWICKI u. ORZECOWSKI), Dysplasies neuroectodermiques congenitales (VAN BOGAERT), neurocutanes Syndrom od. Phakomatose (VAN DER HOEVE) oder Dysplasie mit blastomatoser Komponente (BIELSCHOWSKY) bezeichnet. Dazu ist zu sagen, daß die Bezeichnung "Recklinghausensche Krankheit", ohne das Gewicht auf bestimmte Eigenheiten der Erkrankung zu legen, doch immer noch die beste Bezeichnung zu sein scheint.

2.2 Ätiologie und Pathogenese

F. v. Recklinghausen beschrieb 1882 erstmals dieses nach ihm benannte Krankheitsbild und erkannte den Zusammenhang zwischen den multiplen Hauttumoren und den Neuomen¹⁾, also den Systemcharakter der Krankheit worin eigentlich sein größtes Verdienst besteht. Er nahm die bindegewebige Abkunft der Haut- und Nerventumoren vom Endo- und Perineurium an und bezeichnete sie als Neurofibrome²⁾.

R. VIRCHOW hatte zuvor auf Grund genauer histologischer Untersuchungen die "wahren" von den "falschen" (von den Nervenscheiden ausgehenden) Neuomen abgetrennt.

1) Die Bezeichnung Neurom für die multiplen Nervengeschwülste stammt von ODIER (1803).

2) Auch die Schwannschen Zellen zählten damals zu den bg. Scheiden; ihre neuroectodermale Herkunft wies u.a. HARRISON (1924) nach.

Bezüglich der Histogenese und Ätiologie der Tumoren blieb die RECKLINGHAUSENSche Ansicht lange Zeit vorherrschend, bis 1908 VERO-CAY eine besondere Tumorart von den Neurofibromen abtrennte, die Neurinome. Es handelte sich dabei um zirkumskripte Nerventumoren mit charakteristischem histologischem Bild, den sog. Palisadenstellungen der Kerne und rhythmischen, wirteligen, fischzugartigen Strukturen, die er von den Schwannschen Scheidenzellen ableitete.

Es wurde bald klar, daß nicht die VERO-CAYschen Neurinome, deren Abkunft von den Schwannschen Zellen allgemein anerkannt war, die geläufigen Tumoren der Neurofibromatose waren, sondern die Neurofibrome, deren histogenetische Stellung noch unklar und umstritten war. Die Ansichten der einzelnen Autoren reichten von rein bindegewebiger Abkunft über Mischtumoren bis zu rein ectodermaler Abstammung.

Die ectodermale Abkunft der Tumoren wurde u.a. von VERO-CAY, ANTONI, BIELSCHOWSKY, MASSON und ROUSSY vertreten.

PENFIELD, HOSOI, HARBITZ und andere hielten die mesodermale Abkunft der Neurofibrome vom Endo-, Peri- und Epi-neurium für erwiesen. KRUMMBEIN (1924) dagegen stritt sogar den Ursprung der Neurinome von den Schwannschen Zellen ab und hielt auch sie für bindegewebige Geschwülste.

STOUT (1935) hatte anfangs einen Mischgewebetyp aus fibrösen und Schwannschen Elementen in drei verschiedenen Formen unterschieden, dem er das Neurinom als spezifischen, neuroectodermalen Nervenscheidentumor gegenüber-

stellte. Durch den Nachweis, daß die Schwannschen Zellen ebenfalls Retikulinfasern produzieren können, worauf die Annahme der mesodermalen Herkunft der Geschwülste beruht hatte, widerlegte er diese Theorie. In seiner Arbeit von 1949 vermutet STOUT, daß die gesamten Nervenscheiden (Schwannsche Scheide, Endo- und Perineurium) vom Neuroectoderm abstammen, d.h. daß sie von den Schwannschen Zellen gebildet würden. Die Neurofibrome wären demnach ebenfalls Schwannscher Herkunft.

Zur Pathogenese wurden ebenfalls verschiedene Theorien aufgestellt:

PICK und BIELSCHOWSKY sahen die Grundursache in einer Keimversprengung und Ausreifungsstörung der embryonalen Heldschen Neurogliazellen, aus denen die Schwannschen Zellen der peripheren Nerven hervorgehen.

Die Theorie der Verteilungsstörung der Lemmoblasten¹⁾ auf die Nervenfasern im sog. Stadium determinationis der Erkrankung kam von ANTONI 1920 und wird noch von vielen Autoren vertreten (SCHMINCKE, NÖDL und andere). Doch konnte bis heute kein morphologisches Substrat zum Beweis dieser These erbracht werden. ANTONI unterschied Neurinofibrome (ectodermal-mesodermale Mischgeschwülste) und ectodermale Neurinome, sog. Lemmome, als deren Matrix er die liegengebliebenen Scheidenzellen ansah. Histologisch grenzte er bei den Neurinomen zwei Formen gegeneinander ab, eine polare, faserige mit stab- und eiförmigen Kernen, punktförmigem Chromatin und palisadenartigen Kernformationen als Typ A und eine netzförmige apolare Form als Typ B. Typ B gehe aus Typ A durch sekundär degenerative Veränderungen hervor.

¹⁾ Schwannsches Gewebe = Lemma, Neurinom = Lemmome

FEYRTER (1947) lehnt die Theorien der Verteilungsstörung, der Keimversprenung und der embryonalen Fehlentwicklung als Ursachen grundsätzlich ab. Er vermutet als Ursache vielmehr ein innerlich abwegiges Nervengewebe, das durch äußere Reize zu gehäufte geschwulstiger Entwicklung neigt. Für die Geschwulstbildung kämen entweder eine noch nicht näher bekannte "neurogene Beizelle", verschiedenartige Schwannsche Leitzellen oder normale ubiquitäre Scheidenzellen in Frage. Die sog. neurogenen Beizellen seien neuroectodermale Zellen, der Glia vergleichbar.

Auch BIELSCHOWSKY und GALLUS hatten die Schwannschen Zellen den Gliazellen gleichgesetzt und nannten die Neurinome periphere Gliome, die Neurofibromatose periphere Gliomatose.

Die Ätiologie der Neurofibromatose ist immer noch weitgehend unbekannt, die Erklärungsversuche sind vielfältig, wie die vielen verschiedenen Bezeichnungen auch erkennen lassen. Für eine angeborene Anomalie oder eine dysontogenetische Störung und auch für stoffwechselmäßige Anomalien fehlen bisher die Beweise. Da es sich aber um eine Systemerkrankung handelt, die zumindest das Nervensystem regelmäßig betrifft, ist die Ursache wohl in einer (wahrscheinlich erblichen) abwegigen Reaktionsbereitschaft des Nervensystems auf Reize zu suchen.

Bezüglich der Histogenese der Tumoren vertreten heute einige Autoren die Ansicht STOUTs und MASSONs (ASSHOFF, NOESKE und SANDRITTER u.a.), andere die, daß die Neurofibrome Mischgeschwülste seien (DELFINO und HÖHRMANN, GOTTRON, HAMPERL u.a.). Die bindegewebige Abkunft wird u.a. von BAILEY und HERRMANN vertreten. NÖDL wiederum steht auf dem Standpunkt, daß fließende Übergänge vom Neurinom über die Neurinofibromform ANTONI's bis zum mesodermalen Neurofibrom bestehen.

2.3 Häufigkeit

Die Häufigkeit der Neurofibromatose wird von den meisten Autoren mit etwa 1:2000 (PREISER und DAVENPORT, FRENCH und DICKERSON, HERRMANN) und 1:2500 bis 1:3300 (POOLE und DEELEY) angegeben. Wegen der allgemeinen Gutartigkeit der Erkrankung und der schwierigen und unterschiedlichen Abgrenzung, besonders im Bereich der Abortivformen, ist es sehr schwierig, eine genauere Zahlenangabe zu machen.

Über die Frequenz innerhalb verschiedener Patientengruppen bestehen folgende Angaben:

ZEITLHOFER (Path. Inst. Wien): 89410 Sektions- und Einsendungspräparate in 10 Jahren - 70 Neurofibromatosefälle.

SLOTNIKOW: 35700 Patienten eines Kreiskrankenhauses - 3 Neurofibromatosefälle.

ROMANOWSKI: 8000 Hautkranke - 1 Neurofibromatosefall.

LEKONOGOW: 8758 Patienten einer neurol. Abteilung in 12 Jahren - 7 Neurofibromatosefälle.

PRESTON und Mitarbeiter: 4750 Einweisungen - 1 Neurofibromatosefall.

Es besteht keine rassische Disposition, die Krankheit wird gleichermaßen bei allen Menschenrassen und auch bei Tieren beobachtet (HERRMANN, PRESTON und Mitarbeiter).

2.4 Alters- und Geschlechtsverteilung

Nach MAKSIM haben etwa $1/4$ bis $1/5$ aller Recklinghausenpatienten die ersten Krankheitssymptome schon im Säuglings- bis Kindesalter. Später liegt der Beginn der Erkrankung häufig in der Pubertätszeit oder im Verlauf einer Schwangerschaft. Diese endokrinen Faktoren haben nicht nur

einen auslösenden, sondern auch einen beschleunigenden Einfluß auf die Krankheit. In 72 % der Fälle von SHARP und YOUNG trat eine Exacerbation der Hauterscheinungen während der Schwangerschaft auf. HOSOI gibt als Manifestationsalter 0 - 25 Jahre an. PRESTON und Mitarbeiter stellten eine zweigipflige Alterskurve fest: 0 - 10 und 21 - 30 Jahre, ähnlich auch STEWART und COPELAND. Bei LEKONOGOW waren von 7 Patienten einer seit der Geburt, drei vor dem 10. Lebensjahr und drei im Alter zwischen 25 und 32 Jahren erkrankt.

Zur Zeit der Krankenhausaufnahme und der Therapiebedürftigkeit lag das Alter der Patienten bei LEKONOGOW zwischen 12 und 40, bei 72 % der Fälle HOSOIs zwischen 30 und 60 Jahren. Auch die zentrale Form der Neurofibromatose tritt gewöhnlich in den ersten zwei Lebensjahrzehnten auf (BODECHTEL).

Die Geschlechtsverteilung männlich-weiblich verhält sich etwa wie 2:1 (GREITHER), 1,8:1 (HOSOI) oder sogar 3:1 (HOEKSTRA). Nach PRESTON soll das männliche Geschlecht mit 60 %, nach THOMSON mit 63 % und nach PREISER und DAVENPORT mit 51 % überwiegen.

2.5 Vererbung

Die Vererbung spielt eine bedeutende Rolle bei der Neurofibromatose. Es gibt eine ganze Anzahl von Veröffentlichungen über Recklinghausenfamilien, in denen die Krankheit z.T. über drei bis vier Generationen verfolgt werden konnte (HARBITZ, JÍLEK und SOBRAS, ADRIAN, ARNOULD und andere). Die Angaben über die Häufigkeit der Vererbung schwanken zwischen 74 % bei SHARP und YOUNG und 10 % bei PRESTON u. Mitarb. Die Angaben von STEWART und COPELAND, HSI-CHIH-CHAO, HEARD, CROWE, ADRIAN und BROBERG liegen zwischen diesen

Werten. Die niedrigen Werte sind wahrscheinlich ungenau auf Grund schlechter Anamnesen, subnormaler Intelligenz und Indolenz vieler Patienten und des Nichterfassens vieler "formes frustes".

Auch die Ansichten über die Art des Erbganges sind unterschiedlich. DELFINO und HÖHRMANN vertreten z.B. einen rezessiven Erbgang mit mehreren beteiligten Genen. HEARD, ZEITLHOFER, GREITHER und andere halten den rezessiven Erbgang für ausgeschlossen und nehmen einen dominanten mit nur einem Gen an.

Auffallend ist nach Angaben vieler Autoren eine geringe Fruchtbarkeit und verminderte Libido der Neurofibromatose-Kranken. Die Fortpflanzung der krankhaften Anlagen dürfte häufiger durch phänotypisch Gesunde erfolgen oder durch Träger einer unerkannt gebliebenen abortiven Form.

2.6 Erscheinungsformen und Symptomatik

Wir können bei der Neurofibromatose zwischen voll ausgeprägten Bildern und solchen mit nur sehr spärlicher Symptomatik, den "formes frustes", unterscheiden, die jedoch nicht mit den symptomarmen Frühstadien zu verwechseln sind, außerdem zwischen zentralen und peripheren Verlaufsformen. Die zentralen Verlaufsformen zeigen gewöhnlich geringere periphere Zeichen (BIELSCHOWSKY).

Die formes frustes manifestieren sich in denselben Altersbereichen wie die übrigen Verlaufsformen. BODECHTEL weist darauf hin, daß bei den formes frustes die Hautveränderungen zwar nur angedeutet seien, solche Fälle mit geringer Hautmanifestation aber häufiger neurologische Komplikationen zeigen. Der Begriff der "formes frustes" ist umstritten; die Ansichten, was noch dazu und was nicht

mehr dazu gehört, gehen auseinander. Während es z.B. PRESTON u. Mitarb. ablehnen, sie mit dazuzurechnen, weisen andere auf ihre Wichtigkeit hin, um einen besseren Überblick über das Krankheitsbild zu bekommen (HEARD, FEYRTER).

Den Pigmentanomalien, besonders den café-au-lait-Flecken, wird eine erhebliche diagnostische Bedeutung zugemessen, da sie derartig oft mit Recklinghausenscher Krankheit vergesellschaftet sind, daß eine rein zufällige Kombination kaum in Betracht kommt (KRUSKE, GREITHER). Mehr als 6 café-au-lait-Flecke, wobei solche mindestens 1,5 cm Durchmesser haben sollen, erwecken nach CROWE den Verdacht auf eine Neurofibromatose. Ihr Vorkommen wird unterschiedlich mit 25 - 100 % (HERRMANN) angegeben; sie sollen mit dem Alter an Zahl zunehmen.

SHARP und YOUNG	25 %	aller Patienten
MC CARROLL	70 %	" "
PRESTON et al.	62 %	" "
CROWE und SCHULL	90 %	" "
HEARD	67 %	" "

Die Pigmentnävi zählen zusammen mit den Haut- und Nerventumoren zu den Kardinalsymptomen der Neurofibromatose, auch als klassische Trias der Recklinghausenschen Krankheit bezeichnet (SCHMINCKE). DOBROWSKI schlägt vor, auch die psychischen Störungen und Intelligenzdefekt mit dazuzuzählen, da sie mit zu den geläufigsten Erscheinungen der Erkrankung gehören.

Bei den Hauttumoren handelt es sich vorwiegend um Neurofibrome, die von den Endigungen der sensiblen Nerven ausgehen, aber auch Lipome, Fibrome, Haemangiome und sog. Rankenneurome kommen vor (ADRIAN).

Die Nervenveränderungen umfassen Neurofibrome und Neurinome. Das Neurinom kommt häufig solitär vor, bei der zentralen Form häufiger als bei der peripheren Form. Zur Peripherie hin findet man fast ausschließlich fibromatöse Geschwülste (SCHMINCKE). Die Neurofibrome der tiefen Nervenstämmen, die häufigsten Tumore bei der Recklinghausenschen Krankheit, können aber auch solitär vorkommen (HEARD). GAPONOWA beschreibt als häufigen Befund kleinste Neurofibrome der Iris, denen er dieselbe diagnostische Bedeutung wie den Pigmentflecken der Haut beimessen will.

Zu den häufigeren Begleitsymptomen der Neurofibromatose gehören Knochen- und Skelettdefekte aller Art (BROOKS und LEHMAN, ADRIAN, AKESON, GAPONOWA und NUCHIMSOHN). RHEINBERG gibt den Anteil der Knochenveränderungen mit 15 - 20 % an. Weiterhin werden oft endokrine Störungen verschiedenster Art (HERRMANN, SCHMINCKE, ADRIAN) sowie psychische Abnormitäten und Geistesschwäche angegeben (CHARPENTIER: 63 % aller Fälle).

Man kann sagen, daß es kaum eine schwere Mißbildung gibt, die nicht schon zusammen mit der Neurofibromatose beobachtet wurde. Doch ist es oft schwierig, zufällig Begleiterscheinungen von echten Krankheitssymptomen zu trennen.

Alle Organe und auch das Gefäßsystem können in den Krankheitsprozeß einbezogen sein (REUBI, LAMBERS, ORTIZ de ZARATE, FEYRTER, RATZENHOFER).

Zu den folgenschwersten Komplikationen der Krankheit gehören atypische Tumoren wie Meningeome, Gliome, Ependymome, Ovarialtumoren, Psammosarkome, Spongioblastome, Endotheliome und diffuse Gliawucherungen (NOESKE und SANDRITTER, HOSOI, DELFINO und HÖHRMANN, ORZECOWSKI und NOWIKI, HARBITZ, ADRIAN, BODECHTEL) sowie maligne entartete Neurofibrome.

2.7 Maligne Transformation der Neurofibrome

Diese folgenschwere Komplikation mit ihren noch ungelösten Problemen beschäftigte immer wieder zahlreiche Autoren. Nach Schätzung von HERRMANN sollen bis 1950 etwa 88 Fälle veröffentlicht worden sein, nach RINGERTS und EHRNER bis 1943 schon 105 path.-anat. verifizierte Fälle.

2.71 Terminologie

GARRE (1892) teilte die malignen Nervenscheidentumoren in "primär" und "sekundär" (aus Neurofibromen hervorgegangen) maligne Neurome ein und schrieb den letzteren eine geringere Malignität, langsames Wachstum und spätes, seltenes Metastasieren als Merkmale zu. Die unterschiedlichen Auffassungen der Histo- und Pathogenese führten bald zu einem unübersehbaren Gewirr von Bezeichnungen. SAXEN (1948) schlug vor, die malignen Tumoren neurinomatósen Ursprungs als maligne Neurinome¹⁾, solche mit fibromatóser Komponente als neurogene Sarkome zu bezeichnen. GOTTRON (1953) dagegen will unter neurogenem Sarkom i.e.S. nur die malignen Neurinome verstanden wissen.

Einige amerikanischen Autoren (QUICK und CUTTLER, STEWART und COPELAND, EWING) fassen den Begriff "neurogenic sarcoma" nicht als spezifische Bezeichnung, sondern als Ausdruck für sämtliche Nervensarkome und zellreiche Spindelzell-tumoren auf. FOOT hatte hierfür die Bezeichnung "neurogeneous sarcoma" vorgeschlagen.

STOUT (1935) bezeichnet diese, auch bei der Neurofibromatose vorkommenden, fibroblastischen Geschwülste als Fibrosarkome, da alle solche Tumoren, unabhängig von ihrer Lokalisation, das gleiche Wachstumsverhalten zeigen. Auf

¹⁾ frz. Autoren: maligne Schwannome

Grund des von ihm geführten Nachweises, daß Schwannsche Zellen auch Reticulinfasern bilden könnten, nimmt er an (1949), daß die malignen Tumoren bei Morb. Recklinghausen (STOUT gibt 21 Synonyme an) ihren Ausgang von den Schwannschen Zellen nähmen, die eigentlichen malignen Tumoren der peripheren Nerven seien und "maligne Schwannome" heißen müßten. Den Ausdruck "neurogenic sarcoma" lehnt er ab, da Sarkom auf einen mesodermalen (bindegewebigen) Tumor schließen lasse.

2.72 Vorkommen und Häufigkeit

GARRÉ (1892) gab als erster die Rate der malignen Entartung mit 12 % an, wobei er sich auf das 600 Fälle umfassende Untersuchungsgut COURVOISIERS stützte. Die später folgenden Angaben schwanken zwischen Werten unter 10 % bis hinauf zu 41 % (siehe Tabelle I). Später wurden Zweifel an den höheren Werten laut. Die häufigste Angabe blieb 12 %.

Neuere Autoren (HEARD, TÉMIME und andere) bezweifeln auch diese Zahl, ohne aber selbst Werte anzugeben, da das eigene Untersuchungsgut meist keine solchen Angaben zuließ. Weil die wirkliche Frequenz der Neurofibromatose, wie dargestellt, nicht genau bekannt ist und vorwiegend interessante Fälle publiziert werden, ist die Tendenz zu hohen Zahlenangaben gut zu erklären. Viele vermerken daher in neuerer Zeit, daß sich ihre Zahlenangaben auf ausgewähltes Krankmaterial beziehe und dies bei der Bewertung zu berücksichtigen sei. Bei den älteren Fällen kann man sicher einen gewissen Prozentsatz an Fehldiagnosen annehmen.

Wir glauben, daß die niedrigsten Angaben den Tatsachen am ehesten entsprechen. Das bedeutet, daß die maligne Entartung doch eine recht seltene Komplikation ist.

Tabelle I

Autoren		Zahl der Fälle	davon mal. Ent- artung	%	Bemer- kungen
Courvoisier	1886	600	53		
Garre	1892		17	12	% incl. Courvoisier
Adrian	1901			<12	% *)
Thompson	1908			16	%
Harbitz	1909	26	3	12	%
Manteuffel- Szoegé	1913			8	%
Hoekstra	1922			28	%
Fischer	1927	466	59		
Hosoi	1931		65	13	% incl. Fischer
Borroni	1935			8,3	%
Geschickter	1935	40	9	41	% *)
Maksim	1939			13	%
Charache	1940		75	13	%
Speed	1942	15	2		
Kent	1944			37	% *)
Garre, Borchardt	1944			5	%
Zeitlhofer	1947	70	1		
Holt, Wright	1948			5,5	%
Saxén	1948			5	%
Zbinden	1951			66	% n.oper.Eingr.
Preston et al.	1952	61	10	16	%
Davis u.Co	1954			10,4	%
Crowe	1956			4	%
Hudson, Cox	1956			13-16	%
Bofinger	1956			12-13	%
Undeutsch	1957	36806 aller Art in 22 J.	3		

*) Literat.-
Schätzwert

Autoren	Zahl der Fälle		davon mal.Ent-artung	%	Bemerkungen
Levène u. Leslie	1959			13	%
Levy u. Khativ	1960			10-15	%
Arnould et al.	1961			<10	%
Heard	1962	79	12	<10	%
	1963	195	33	17	% Krankenh.-Statistik
Témime	1965	10	1	12-15	%
Blankenship	1966			13	%

2.73 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Angaben über die Altersverteilung bewegen sich im Mittel um 20 bis 40 Jahre, mit den größten Schwankungen von 5 bis 80 Jahren, so daß man sagen kann, daß die malignen Nerventumoren in jedem Alter auftreten können. Der Gipfel nach dem 20. Lebensjahr entspricht der Hauptmanifestationszeit der Recklinghausenschen Krankheit. Die extremen Schwankungen in den Angaben einzelner Autoren sind durch die geringe Zahl der Fälle zu erklären, also mehr oder weniger Zufallsbefunde. Bei den rd. 50 Fällen maligner Neurofibrome, die wir in der Literatur fanden, lag das Alter zwischen 10 und 60 Jahren ohne signifikanten Gipfelpunkt (Tabelle II).

Die Geschlechtsverteilung der Tumorfälle stimmt mit der der Neurofibromatose überein (HOSOI, ZEITLHOFER, HERRMANN, GARRE). HOEKSTRA will allerdings ein zusätzliches Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 5:1 festgestellt haben, was bisher von keiner Seite bestätigt wurde.

- 15 -
Tabelle II

Autoren	Gipfel (Jahre)	gesamt (Jahre)
Garre	1892	15 - 56
Hosoi	1931 30 - 60 (72 %)	15 - 70
Ringerts u. Ehrner	1943 10 - 60	10 - 80
Zeitlhofer	1947 10 - 30 (50 %)	7 - 68
Saxén	1948 20 - 50	
Herrmann	1950 20 - 50	
Preston	1952 0 - 10 20 - 30	
Gotttron	1953 0 - 30	
Arnould	1961 30 - 40	
Heard	1963 20 - 30	
Iipse	1967 10 - 60 (90 %)	5 - 70

2.74 Vererbung

Über das familiäre Auftreten von Neurofibrosarkomen bei erblicher Neurofibromatose berichten HOEKSTRA, STEWART und COPELAND, VERSÈ, MATHIES, RINGERTZ und EHRNER. Die Zahl der bisher beobachteten Fälle ist jedoch gering und JÍLEK und SORBA, die in einer Recklinghausen-Familie ein gehäuftes Auftreten maligner Tumoren beobachteten, ließen die Frage offen, ob man daraus auf eine erbliche Disposition schließen könne.

2.75 Symptomatik und Lokalisation

Nach Angaben vieler Autoren soll es für die malignen Nerventumoren gewisse Prädispositionsstellen geben. Der weitest- aus größte Teil der Tumoren soll an den Extremitäten, besonders den unteren, lokalisiert sein (ARNOULD u. Mitarb.,

HEARD, VAN BOGAERT); RINGERTZ und EHRNER geben sie mit $\frac{2}{3}$ aller Lokalisationen an. Nach STOUT soll vor allem der N. ischiadicus betroffen sein. Äußerst selten sind maligne Neurofibrome des Retroperitonealraumes (DELFINO und HÖHRMANN).

Die intrathorakalen malignen Neurofibrome sollen meistens Metastasen sein, doch sind auch Fälle multipler Lungen- und Pleurafibrome bekannt (Fall von LEKONOGOW).

Die maligne Entartung eines Hauttumors ist selten (GARRE, PRESTON), ebenso die eines Neurinoms (Fälle bei VOSS und SAXEN), auch café-au-lait-Flecke entarten so gut wie nie zu Melanomen (Fall von PERKINSON 1957).

Der Verdacht auf maligne Entartung eines Neurofibroms soll durch plötzliches schnelles Wachstum eines Knotens (SPEED), durch Verwachsungen, ausstrahlenden Schmerz, Sensibilitätsstörungen und Motilitätsstörungen (GOTTRON, HEARD) geweckt werden. Die Neurofibrome verursachen normalerweise selten Symptome, es sei denn durch ungünstige Lokalisationen (A. THOMSON, STOUT, SAXEN).

Eine besondere Form der malignen Entartung ist die Neurofibrosarkomatose, das gleichzeitige multiple Auftreten maligner Neurofibrome, auch multiple autochthone sarkomatöse Entartung genannt (NÖDL). Es sind solche Fälle bei HULST, SEITZ, GOTTRON, BORRONI, FINOTTI, HERXHEIMER und ROTH, CHARACHE, ARNOZAN, MILLER, HUDSON und COX und anderen zu finden. Ob es sich dabei nicht in einigen Fällen um atyp. lokalisierte Metastasen handele, bleibt dahingestellt. BLANKENSHIP u. Mitarb. z.B. berichten von einer neurofibrosarkomatösen Geschwulst des harten Gaumens bei Neurofibromatose, wobei sie nicht entscheiden konnten, ob es sich um den Primärtumor oder eine Metastase handele.

Das histologische Bild ließ eher auf eine Metastase schließen, der Primärtumor konnte jedoch nicht gefunden werden.

2.76 Metastasen

Die malignen Neurofibrome nehmen nach Ansicht vieler Autoren eine Sonderstellung unter den malignen Geschwülsten ein, da ihnen neben langsamerem Wachstum (RINGERTZ-EHRNER, GARRE) auch seltenes und spätes Metastasieren zugeschrieben wird (ZEITLHOFER, HOSOI, HERRMANN, FRENCH und DICKERSON). Folgende Prozentsätze werden über die Metastasierungshäufigkeit in der Literatur angegeben:

HOSOI	1931	22 %
STOUT	1935	20 %
RINGERTZ u. EHRNER	1943	29 %
		40 % (nach Operationen)
HUDSON u. COX	1956	22 %
REGELE	1960	25 %

BOFINGER, der die Neurofibromatose für eine geradezu typische Prä Sarkomatose hält und eine hohe Entartungsrate annimmt, gibt an, daß die Metastasierung nicht mit dem sonst bei den Nervensarkomen gewohnten Verlauf vonstatten gehe. Andererseits wird oft der bemerkenswerte Gefäßreichtum vieler Neurofibrome und -fibrosarkome vermerkt. Die Metastasierung erfolgt gewöhnlich über den Blutweg; die Lunge ist der überwiegende Sitz der Metastasen, es folgen Pleura, Zwerchfell und Skelett.

Lymphknotenmetastasen sind sehr selten beobachtet worden (WACHSTEIN und WOLFE). TAYLOR und NATHANSON geben sie mit 5 - 8 % an, MEYERDING u. Mitarb. fanden 5 Fälle unter 152, BURKE 13 unter 201 und CARROLL u. Mitarb. 5 unter 40 Fällen.

2.77 Ätiologische Faktoren der malignen Entartung

Von Anfang an wurde ein Kausalzusammenhang zwischen Entartung und Trauma angenommen, die Literatur weist viele Beispiele dafür auf. Unter dem Begriff Trauma verstand man dabei alle exogenen Gewalteinwirkungen, Operationen, chronische Reize u.ä. (HOSOI, GAPONOWA, GARRE u.a.). Die Bedeutung des Traumas wurde und wird unterschiedlich eingeschätzt. Während ältere Autoren eine direkte Beziehung zwischen beiden Faktoren suchten (VERSE 1922: fehlgeleiteter Reprarationsprozeß), sehen neuere Verfasser die Bedeutung des Traumas mehr in einem auslösenden Faktor (das Trauma trifft auf ein wachstumsberechtigtes Gewebe (ZEITLHOFFER, GOTTRON); auch GARRE hatte schon ähnliche Möglichkeiten erwogen. Besonders in der älteren Literatur ist deutlich die Tendenz zu spüren, dem Trauma eine bedeutende Rolle zukommen zu lassen (z.B. bei HOEKSTRA).

Speziell dem Operationstrauma wird auch in neuer Zeit noch eine große Bedeutung beigemessen. Gewarnt wird vor unnötigen Eingriffen und Exstirpationen aus kosmetischen Gründen, Biopsien, Punktionen sowie vor Anoperieren (PRESTON, HSI-CHIH-CHAO, UNDEUTSCH, SPEED, CAYLA et al., TEMIME, MOUREN und DALMAS). MONOD u. Mitarb. stellten 13 Fälle maligner Entartung nach Operationen zusammen. In allen Fällen war die Gutartigkeit der operierten Tumoren histologisch gesichert. Sie schließen daraus, daß chirurgische Eingriffe die maligne Entartung begünstigen.

MEYERDING, BRODERS und HARGRAVE fanden bei 32,9 % ihrer Fälle Beziehungen zwischen Trauma und Tumorentstehung, in 11 % sahen sie diese für erwiesen an.

Im krassen Gegensatz dazu steht die Mitteilung von HUDSON und COX (1956), die seit längerer Zeit routinemäßig Probe-excisionen von Neurofibromknoten durchführten und bisher niemals einen Fall anschließender maligner Entartung sahen. D'ATOSTINO u. Mitarb. hatten bei 21 Fällen maligner Entartung 9 mit Operationsanamnese, wobei die Eingriffe zwischen 3 Monaten und 29 Jahren zurücklagen. Nur bei 6 Patienten stimmte der Ort der Sarkomentstehung mit dem des Eingriffs überein. Die Autoren halten daher eine maligne Entartung durch Operationstrauma für unwahrscheinlich.

Viele Literaturfälle halten einer strengen Untersuchung nicht stand, wenn man fordert, daß

- a) ein ausreichend starkes Trauma eingewirkt haben,
- b) eine Übereinstimmung des Ortes vorhanden sein,
- c) ein zeitlicher Zusammenhang bestehen und
- d) die vorherige Integrität des traumatisierten Ortes nachgewiesen sein muß.

Die Angaben vieler Patienten sind ebenfalls vorsichtig zu beurteilen, da sie häufig solche Erkrankungen auf Stöße, Schläge oder Unfälle zurückzuführen versuchen.

Auch bei den Operationsfällen sind die obigen Forderungen vielfach nicht erfüllt; außerdem kann aber auch nicht genügend radikales Vorgehen bei der Operation die Ursache für die spätere maligne Entartung oder das Rezidiv sein (bekanntlich wuchern die malignen Nervenscheidentumoren im Verlauf der Nerven).

Weitere ätiologische Faktoren sollen hormonale Umstellungen, Pubertät, Schwangerschaft, Menopause, ferner auch infektiöse Prozesse sein. Die Ausprägungen der allgemeinen Krankheitserscheinungen haben keinen Einfluß.

Der größte Teil der malignen Nerventumoren bei Neurofibromatose entsteht ohne äußeren ersichtlichen Grund. Daher sind wir der Ansicht, daß die maligne Entartung von Neurofibromen, sofern es sich nicht um primäre Nerven- oder Fibrosarkome handelt, durch die blastomatöse Wucherungstendenz, die der Neurofibromatose zugrunde liegt, erklärt werden muß. Die traumatische Entstehung, die in einigen Fällen nicht zu widerlegen ist, dürfte im großen und ganzen jedoch abzulehnen sein.

3.0 Kasuistik

=====

3.1 Fallbericht

Klaus F. aus W., geb. 22.3.1945, Beruf Weber, 20 Jahre alt.

Anamnese: (Die anamnestischen Angaben sind größtenteils vom Hausarzt ergänzt, ebenso wie der Befund.)

F.A.: Mutter des Patienten lebt, ist gesund, unauffällig. Vater unbekannt. In der Familie sind keine Erb- und Stoffwechselkrankheiten bekannt.

E.A.: Klaus F. hat als Kind Masern überstanden. Mit 15 Jahren hatte er eine Oberarmfraktur, 1963 durch Motorradunfall eine Schädelbasisfraktur mit Commotio cerebri. Nach 4-monatiger Arbeitsunfähigkeit klagte der Patient nach Wiederaufnahme der Arbeit über Schmerzen im linken Unterschenkel. Allmählich bildete sich im Bereich des linken Fibulaköpfchens eine anfangs schmerzlose Weichteilschwellung, die schnell größer wurde und statische Beschwerden und Dauerschmerz verursachte. Röntgenologisch zeigten sich im Knochen keine Strukturveränderungen. Im Dezember 1964 wurde der Patient in die Chirurg. Universitätsklinik Erlangen zur Klärung des Falles überwiesen.

Lokalbefund: Ein etwa faustgroßer Tumor im Bereich des linken Fibulaköpfchens und der linken lateralen Waden-
seite, der sich nach distal und kranial verjüngt. Konsistenz derb. Druckschmerzhaftigkeit, keine Fluktuation. Haut über dem Tumor unverändert. Röntgenaufnahme gibt keinen Anhalt für einen pathologischen Knochenprozeß.

Allgemeiner Befund: Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Auffallende Vergrößerung und Vergrößerung der Finger und Zehen sowie der Gesichtszüge: Prognathie, geringe Makroglossie, vergrößerte, stark vorspringende Nase und wulstige Lippen. Mehrere, etwa linsen- bis pfenniggroße hellbraune Pigmentflecken am Stamm, insgesamt etwa zwei Dutzend. Ein über fünfmarkstückgroßer, unregelmäßig begrenzter, blaßbrauner café-au-lait-Fleck über der Kreuzbeingegend. Am Rücken etwa handbreit, links von der Wirbelsäule, in Höhe von B₁₂/L₁, ein kirschgroßer, pflaumig weicher Knoten, ein anderer unter dem rechten Schulterblatt. Die Haut über den beiden Knoten ist unverändert. Von der Existenz der beiden Tumoren am Rücken weiß der Patient seit seinem 14. Lebensjahr; sie sind kaum größer geworden und haben nie Beschwerden verursacht. Die Pigmentflecken bestehen nach Angaben der Mutter schon seit der frühen Jugend. Im Laufe der Zeit sind es mehr geworden.

1961 wurde vom Hausarzt erstmals eine Akromegalie diagnostiziert, der Patient litt damals außerdem an vegetativer Dystonie.

Internistischer Befund: Thorax, Pulmo, Skelett, Cor, Abdomen unauffällig. BKS 1/3 mm n.W. Leukos 8 400. ZNS bei grobklinischer Untersuchung ohne pathologischen Befund.

Diagnose: Peronaeusneurinom, Akromegalie.

Operation: 15.12.1964

Operationsbericht (auszugsweise):

Längsschnitt über dem tumorösen Gebilde, etwa von fingerbreit über dem Fibulaköpfchen bis handbreit oberhalb des

Sprunggelenks. Die oberflächliche Fascie sowie die Muskulatur lassen sich ohne Schwierigkeiten beiseite drängen. Man stößt nun auf einen derben, spindelförmigen Tumor, der weite Anteile des Nervus fibularis ersetzt hat. Der Tumor ist nicht in seine Umgebung infiltriert und läßt sich leicht aus der Muskelloge herauspräparieren.

Es wird eine Probeexcision gemacht und zum Schnellschnitt eingesandt, dann erfolgt die Abtragung des Tumors. In den Tumorstielen lassen sich makroskopisch keine Nervenkel mit Sicherheit identifizieren. Doch handelt es sich sicher um den Verlauf des Nervus fibularis, der auf dieser langen Strecke von den Tumormassen ersetzt worden ist. Auch an den vom Tumor abgehenden Strängen, bei denen es sich offensichtlich um Seitenäste des Nervus fibularis handelt, sieht man eigenartige knollige Auftreibungen und tumoröse Veränderungen, die makroskopisch an ein Fettgewebe erinnern. Man kann auch mit den Fingern den knollig veränderten Nerven weiter bis in die Gegend des Sprunggelenks tasten. Der pathologische Befund des Schnellschnittes ergibt folgende Diagnose: Anteile eines Neurofibroms mit ausgeprägter Enddifferenzierung und gesteigerter Wachstumstendenz, in manchen Abschnitten entspricht das histologische Bild einem Spindelzellsarkom.

Auf Grund dieses Befundes wird das Bein in Femormitte abgesetzt, histologisch war die Abtragung im Gesunden erfolgt.

Nachdem der Amputationsstumpf ausreichend verheilt ist, wird der Patient nach Hause entlassen.

1. Nachuntersuchung am 26.1.1965 ergibt folgenden Befund:

Stumpfverhältnisse befriedigend, kein Anhalt für ein Rezidiv, Stumpf gut beweglich.

Röntgenologisch: Kein pathologischer Befund an den Thoraxorganen, kein Anhalt für Lungenmetastasen. Stumpf links periostale Reaktion des Knochens, keine Knochenmetastasen.

2. Nachuntersuchung am 23.3.1965:

Kein Anhalt für Rezidiv, keine Lungenmetastasen.

3. Nachuntersuchung am 6.9.1965:

Röntgenaufnahme Thorax a.p. ergibt beidseitige, kleinapfelgroße Rundherde, Lungenmetastasen.

Stumpf: Keine Rezidivanhaltspunkte, keine Knochenmetastasen.

Eine genaue röntgenfachärztliche Untersuchung vom 14.9.65 durch Dr. med. W.D. in B. ergibt folgenden Befund:

Thoraxdurchleuchtung und Übersichtsaufnahme

Beide Zwerchfellkuppen sind ausreichend beweglich. Der rechte phrenico-costale Winkel ist nicht ganz schnittig. Aufrauung im medialen Kuppenbereich rechts. In beiden Mittelfeldern kommen gut faustgroße runde Herdschatten zur Beobachtung. Dieselben sind im wesentlichen scharf begrenzt, nur nach lateral zu sind sie schlecht abgrenzbar. Der rechte Schatten ist etwas größer als der linke. Die Lungenspitzen hellen bei Hustenstoß gut und seitengleich auf. Herz o.B.

Röntgendiagnose

Große Lungenmetastasen rechts- und linksseitig. Auffallend ist die Symmetrie derselben. Pleuritis diaphragmatica rechts. Die Metastasen bestätigen indirekt die vom überweisenden Arzt genannte Diagnose eines Sarkoms. Sowohl die Metastasierung als auch die Lage des primären Sarkoms weisen darauf hin, daß die Lunge beim haemodynamischen Typus das Primärfilter darstellt (siehe Abbildung 1).



Abb. 1 Thorax-Übersichtsaufnahme

Die beiden faustgroßen Rundherde der Lungenmetastasen sind deutlich in Höhe der Lungenhili erkennbar

Am 19.9.1965 diagnostiziert der Hausarzt eine exsudative Pleuritis rechts, am 24.9. punktiert er 1200 cm³ einer sanguinolenten Flüssigkeit ab.

Am 14.10.65 verstirbt der Patient zu Hause - kachektisch - an den Folgen der Lungenmetastasen und der Pleuritis exsudativa. Einer Sektion wurde nicht stattgegeben.

3.2 Makroskopischer Befund

Als Untersuchungsgut bleiben nur das Operationspräparat und die amputierte Extremität. Am Amputationspräparat wurde folgender Befund erhoben.

Äußere Besichtigung: An der Außenseite des in Femurmitte amputierten Beines liegt über der Fibula eine etwa 20 cm lange Operationswunde. Die Verfolgung der freipräparierten Nerven zeigt den auf gut Daumendicke aufgetriebenen Nervus ischiadicus, der von multiplen, bis erbsgroßen glasig-gelblichen Knotenbildungen durchsetzt wird. Der Nervus fibularis superficialis endigt in der beschriebenen Operationswunde. Aus der Muskulatur im Gebiet der Abtragung lassen sich ebenfalls mehrere bis bohngroße glasige Knoten präparieren. Der Nervus tibialis ist gut kleinfingerdick.

Die äußere Haut ist normal, keine Ulcerationen, keine Hauttumoren, keine auffälligen Pigmentationen. Der Fuß ist auffällig groß mit langen, klobigen Zehen.

Präparationsbefund

(siehe Übersichtszeichnungen Bildtafeln III und IV)

Es wurden sämtliche größeren Nervenstränge präpariert und so weit wie möglich bis zu ihren Endverzweigungen verfolgt und zwar: Nervus saphenus mit ramus infrapatellaris, Nervus peroneus superficialis, Nervus cutaneus dorsalis medialis, Nervus cutaneus dorsalis intermedius, Nervus suralis mit Endästen, Nervus peroneus profundus, Nervus ischiadicus, Nervus tibialis, Nervi plantaris medialis et lateralis, Ramus muscularis n. femoralis ad musc. vast. med., Rr. cutanei cruri mediales n. sapheni.

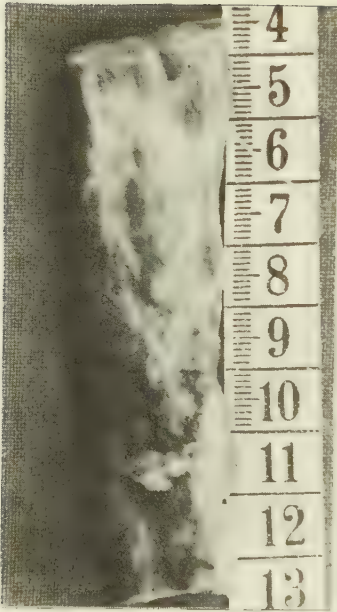


Abb. 2 N. ischiadicus,
Anteil distal vom
canalis adductorius

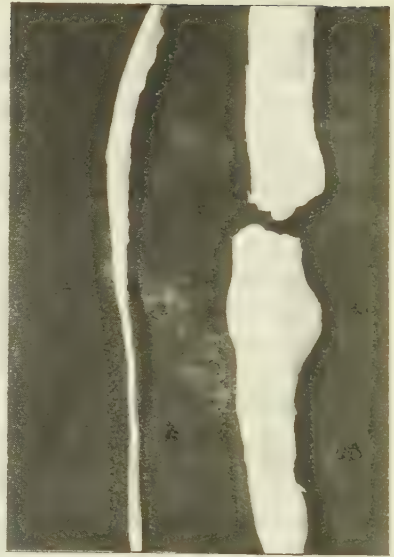


Abb. 4 N. suralis in Hön
der Gastrocnemius-Köpfe
mit Vergleichsnerv

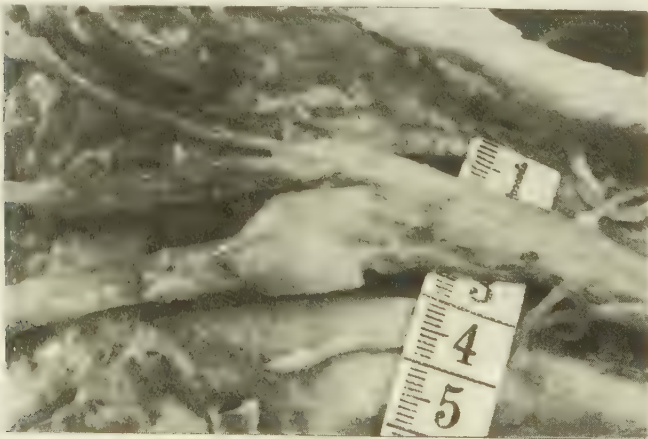


Abb. 3 N. tibialis im Bereich des malleolus
internus mit Aufzweigung in seine Endäste

An sämtlichen Nerven wurden Veränderungen gefunden und zwar entweder in Form gleichmäßiger diffuser Verdickungen oder in Form von einzelnen, wie auf eine Schnur aufgereihten Knoten verschiedener Dicke, wobei die zwischen den Knoten liegenden Nervenabschnitte auch meist diffus verdickt waren. Zum Größenvergleich zogen wir die herauspräparierten Nerven einer anderen, wegen diabetischer Gangrän amputierten unteren Extremität eines 45-jährigen männlichen Patienten heran.

Am imponierendsten war der Befund des N. ischiadicus, der auf gut Daumendicke angeschwollen war und einen Umfang von über 70 mm hatte (Abb. 2). Im Querschnitt war deutlich sein Aufbau aus mehreren kräftigen, deutlich voneinander getrennten gallertigen Stängen und Knoten zu sehen. Im ganzen war der Nerv von rötlich-weißem, speckigen Aussehen. Der Nervus tibialis war ebenfalls mächtig, gut kleinfingerdick aufgetrieben, von kranial nach kaudal an Umfang abnehmend und von grau-rötlicher bis grau-weißlicher Farbe. Die Oberfläche des Nerven war deutlich kleinknotig strukturiert und ließ den Aufbau aus einzelnen, stricknadelstarken Bündeln und Knötchen erkennen. In seinem distalen Anteil war der Nerv mehr braun-rötlich gefärbt. Seine Rr. musculares wiesen mehrere, bis zu bohnergroße Knötchen auf. Bei der Aufteilung in seine Endäste verdickte sich der Nerv zu einem flachen, fast damenendgliedgroßen Knoten (Abb. 3). Auch die Endäste, die Nn. plantaris med. et lat. sind durchweg diffus verdickt und zeigen mehrere, etwa weizenkorngroße, eingelagerte Knötchen in ihrem Verlauf.

Bildtafel II

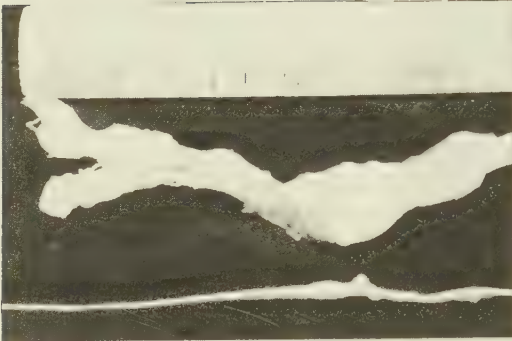


Abb. 5.
N. ischiadicus (N. 10) mit
Endaufzweigung in
Nn. cutan. dors. med.,
intermed. et lat., daneben
normaler Vergleichsnerv

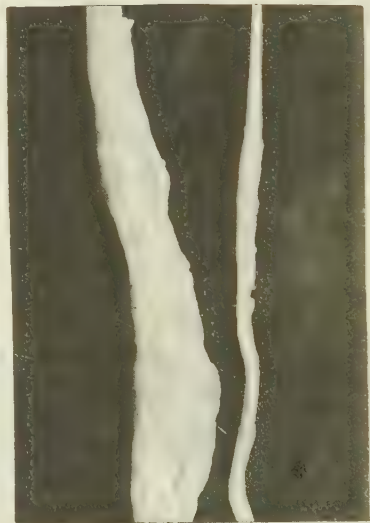


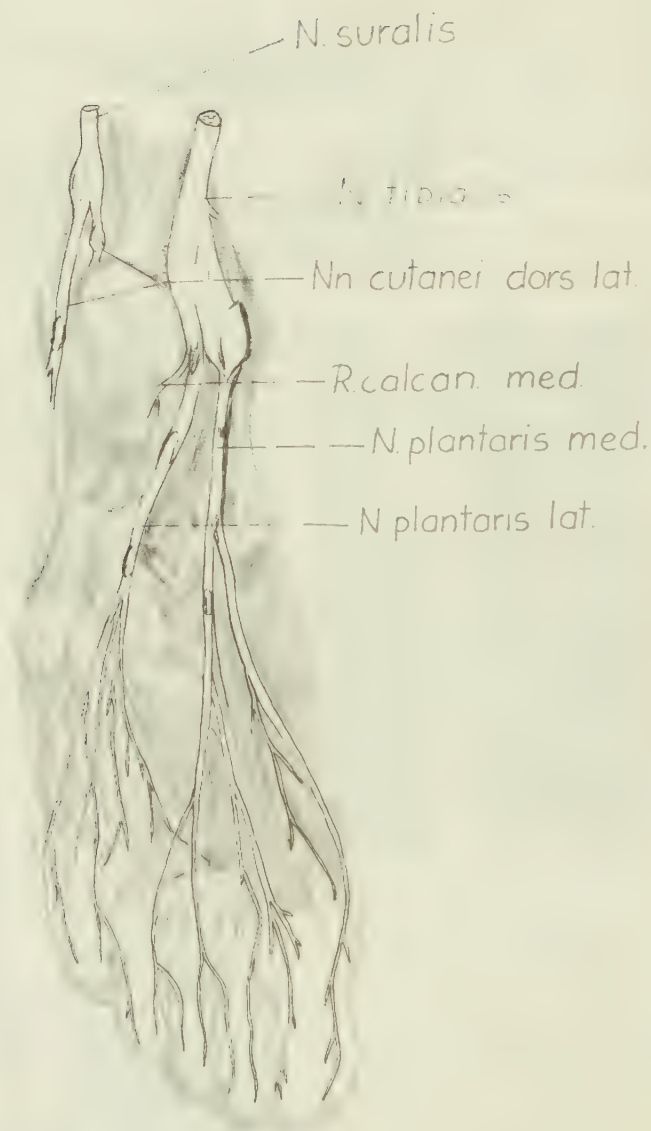
Abb. 6 N. ischiadicus in Höhe
des canalis adductorius mit
normalem Vergleichsnerv

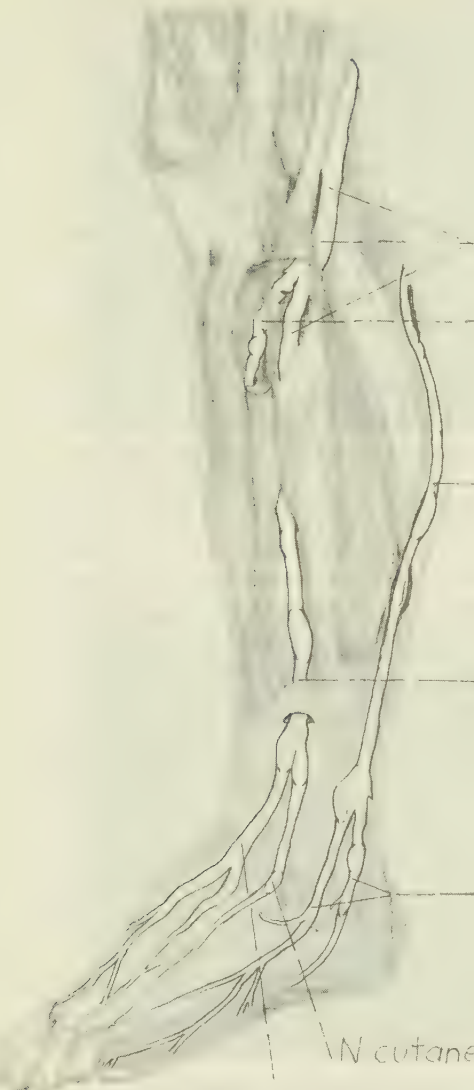
Abb. 7 N. peroneus super-
ficialis mit Endaufzweigung
in Nn. cutan. dors. med.,
intermed. et lat., daneben
normaler Vergleichsnerv

Auch der Nervus suralis ist fast bleistiftdick, von ca. 20 mm Umfang, mit einigen knotigen bis spindligen Auftreibungen bis zu 35 mm Umfang. Auch er ist weißlich-grau bis blaßbraun-rot gefärbt, aus einzelnen, gut unterscheidbaren Strängen aufgebaut (Abb. 4). An seiner Aufzweigung in die Endäste, in Höhe des Malleolus lateralis, hat er eine flache, ovale Auftreibung von etwa Fingerendgliedgröße. Die Endäste sind teils knotig und durchgehend diffus verdickt.

Die übrigen Nerven haben alle fast den doppelten Durchmesser wie der entsprechende Vergleichsnerv und sind teils bandförmig, teils knotig, teils von girlandenförmigem Aussehen, wie z.B. der Ramus infrapatellaris n. sapheni, der von fast perlschnuartigem Aussehen ist, in Wellenform verläuft und in der infrapatellaren Region, kurz vor seinem Ende, eine flache, pfenniggroße Auftreibung hat (Abb. 5).

Der N. saphenus selbst ist fast bleistiftdick, mit mehreren spindligen Auftreibungen in seinem Verlauf (Abb. 6). Ein deutlich knotiges oder fast perlschnurartiges Aussehen hat auch der N. peroneus superficialis, der anfangs diffus verdickt und bräunlich-rot, fast muskelfarben ist und dann in kurzen Abständen eine Anzahl spindliger, ebenfalls bräunlich-roter gleichmäßiger Knoten aufweist. Diese sind jeweils etwa 20 mm lang und haben einen Umfang von 20 - 25 mm (Abb. 7). Andere Knoten haben wieder ein mehr weißlich-graues, glasiges oder gallertiges Aussehen.





Durch Tumor ersetzte
Nervenanteile

N. peronaeus prof.

N. suralis

N. peronaeus superfic.

Nn. cutanei dors. lat.

N. cutaneus dors. intermed.

N. cutaneus dors. med.

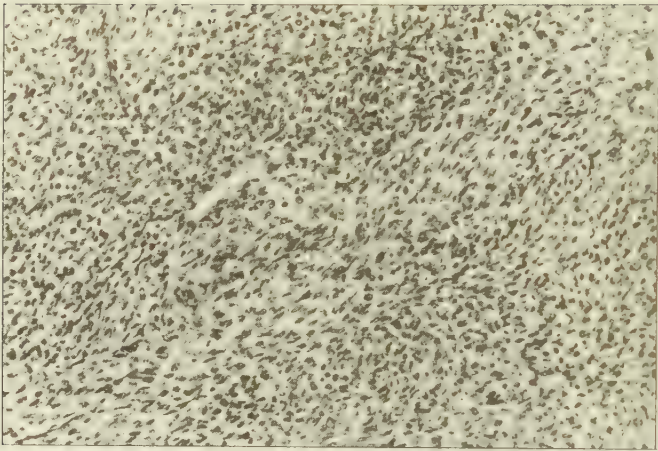


Abb. 8. Histolog. Schnitt durch einen Tumor, der aus einer Dichte von kleinen runden Zellen besteht, die in einem lockeren Bindegewebe eingebettet sind. Vergr. 100 x, Paraffin H.E.

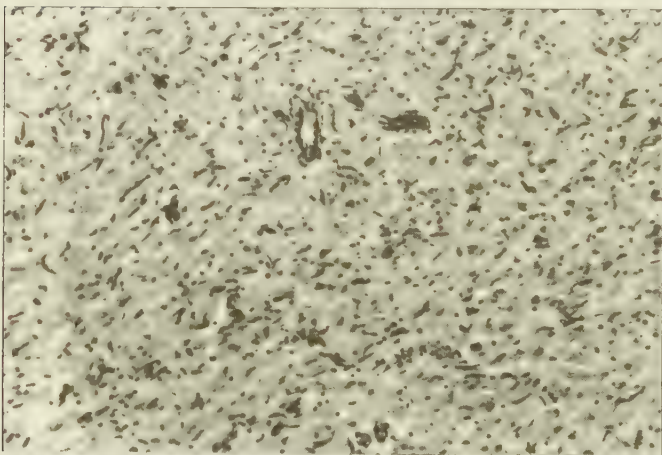


Abb. 9. Ausschnitt aus einem Neurofibromknoten, locker gelagerte spindlige Zellen mit ovalen Kernen, reichlich sich durchflechtende Bindegewebsfaserzüge. Vergr. 150 x, Paraffin H.E.

3.3 Histologischer Befund (Operations-Tumorpräparat)

Die Tumoranteile zeigen in den verschiedenen untersuchten Abschnitten ein heterogenes Bild. Man sieht zellärmere, faserreiche Bezirke mit spindligen Tumorzellformationen, die kollagene Fasern differenziert haben. An anderen Stellen ist eine mucoide Stromadegeneration mit einer Zunahme an Zwischensubstanz sichtbar sowie angedeutete osteoidähnliche Formationen. Daneben finden sich faserärmere Bezirke mit teilweise dicht gepackten Zellformationen, die gelegentlich rosettenartig um Gefäßlichtungen angeordnet sind, andere haben eine spiralnebelartige Form oder liegen inselartig in zellärmeren Gebieten. In den zelldichter Bezirken ist in manchen Abschnitten jegliche Differenzierung verloren gegangen. Spindelzellige, polymorphkernige Formationen mit zahlreichen Mitosen sind zu sehen (Abb. 8). Teilweise sind auch Riesenzellen eingestreut. Diese Formationen schieben sich infiltrierend, manchmal zapfenartig in das ortständige, umgebende kollagene Bindegewebe vor. Diese bindegewebigen Anteile entsprechen in ihrer Struktur neurofibromatösen Formationen.

Die makroskopisch knotendurchsetzten Nerven in der Umgebung des Tumors zeigen histologisch eine Auflockerung der markhaltigen Nervenfaserbahn mit einer Proliferation des Perineuriums. Die kolbigen Verbreiterungen im Verlauf der Nerven werden durch spindelige, fischzugartig angeordnete Bindegewebszüge hervorgerufen. Die Zwischensubstanz besteht mitunter aus feinen kollagenen Fasern. Diese Fasern, die in dem sarkomatösen Tumor wie auch in den übrigen neurofibromatösen Knoten vorkommen, zeigen im polarisierten Licht die typische Doppelbrechung, die den kollagenen Bindegewebsfasern eigen ist. Nur an einigen

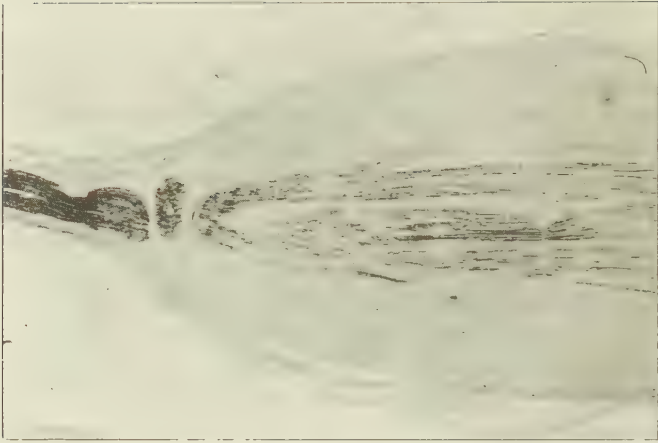


Abb. 10. Markscheidenpräparat eines Nervenfasers-
knotens, deutlich sichtbar das Auseinanderweichen
des Nervenfaserbündels.

Vergr. 100 x, Markscheidenfärbung nach Schröder

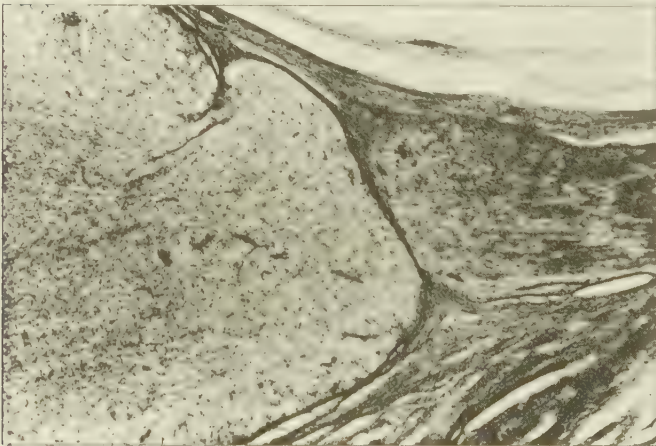


Abb. 11. Deutlich erkennbar die Markscheiden der
Nervenfasern sowie das proliferierte Perineurium.
Vergr. 30 x, Gefrierschnitt, Kresylviolett

Stellen ist eine deutliche Entdifferenzierung erkennbar, die aber nicht den Strukturverlust des Haupttumors erreicht. Das Endoneurium ist überall systematisch tumorös umgebaut, die einzelnen Knötchen haben neurofibromatösen Charakter.

Es handelt sich bei dem Haupttumorpräparat also um Anteile eines Neurofibroms mit ausgeprägter Entdifferenzierung und gesteigerter Wachstumstendenz; in diesen Abschnitten entspricht das histologische Bild dem eines Spindelzellsarkoms. Ein direkter Übergang vom neurofibromatösen zum sarkomatösen Gewebe war an keiner Stelle zu finden. Überall waren die Sarkomstrukturen deutlich gegen das fibromatöse Gewebe abgegrenzt bzw. infiltrierend in dieses eingewuchert.

Histologischer Befund der präparierten Nerven und Knoten: Bei den übrigen Nerven handelt es sich durchweg um neurofibromatöse bzw. fibromatöse Gewebsstrukturen und Modifikationen derselben. Breite Bänder und Bündel welligen Kollagens mit spindeligen Zellverbänden laufen teils parallel, teils sich durchflechtend durch die tumorös umgebauten Nervenbündel (Abb. 9). Die einzelnen Bündel sind deutlich durch eine perineurale Bindegewebsscheide voneinander getrennt. Die Grenze zwischen Perineurium und Endoneurium ist oft nicht mehr deutlich feststellbar. Der Faser- und Zellreichtum ist in den verschiedenen Präparaten unterschiedlich. Es sind faserreiche zellärmere und zellreiche faserärmere Knoten zu finden. In manchen Strängen hat das Gewebe ausgesprochen mucoiden Charakter. Größere Zellatypien fehlen.

Im Markscheidenpräparat (Abb. 10) sieht man deutlich ein Auseinanderweichen des Nervenfaserbündels, das in spindelförmiger Form den Knoten durchzieht, um am anderen Ende gebündelt wieder auszutreten. Die sonst wellig verlaufenden Nervenfasern durchziehen den Knoten gestreckt. Eine Verminderung der Anzahl ist nirgends festzustellen. Im Bereich des Nervenfaserbündels verlaufen feine, wellige reticuläre Fasern den Nervenfasern parallel, im Bereich zwischen den Bündeln und dem Perineurium mehr wirr sich durchflechtend. Das perineurale Bindegewebe ist proliferiert und meist deutlich gegen das Endoneurium abgrenzbar (Abb. 11). Die Zellen haben überwiegend das Aussehen von stabkernigen Fibrocyten und spindelförmigen Fibroblasten mit ovalem, meist gekörnten Kern.

Es handelt sich also teils um Fibromknoten, teils um einen diffusen, fibromatösen Umbau ganzer Nervenstränge. Die einzelnen Abschnitte und Knoten lassen sich durchaus als weiche, harte und myxomatöse (Neuro)Fibrome kennzeichnen. Die diffus umgebauten Nervenstämme entsprechen den Rankenneuromen oder plexiformen Neuromen der älteren Autoren.

4.0 Diskussion

=====

Bei dem von uns beschriebenen Fall handelt es sich um das Auftreten eines malignen sarkomatösen Tumors im Bereich des N. peroneus communis der linken unteren Extremität bei einem Patienten mit abortiver peripherer Form von Recklinghausenscher Krankheit. Gleichzeitig bestand seit etwa 3 - 4 Jahren eine Akromegalie. Die klinische Diagnose lautete Spindelzellsarkom des N. Fibularis.

Die Recklinghausensche Krankheit ist, wenn sie nicht in ihrer vollen Ausprägung in Erscheinung tritt, ein wenig geläufiges Krankheitsbild. Obwohl in unserem Falle dem Hausarzt die Pigmentflecken, die beiden Tumoren am Rücken und die Akromegalie bekannt waren, wurde weder die Diagnose Recklinghausensche Krankheit noch die der Akromegalie gestellt.

In der Literatur wird immer wieder auf die Symptomatik maligner Nervenscheidentumoren im Zuge einer Recklinghausenschen Krankheit hingewiesen: Schnelles Wachstum eines Knotens im Bereich der peripheren Nerven, Schmerzen, Funktionsstörungen, Paraesthesien u.ä., was in diesem Fall zutraf. Der Tumor erreichte in kürzester Zeit Faustgröße und verursachte obige Beschwerden.

Was den Pathologen besonders interessiert, ist die Frage, ob es sich in einem solchen Fall um das Auftreten eines primären Nervenscheidensarkoms handelt oder um eine maligne Entartung eines gutartigen Recklinghausenschen Neurofibroms.

Zuerst wollen wir klären, ob es sich wirklich bei unserem Patienten um eine Abortivform der Recklinghausenschen Krankheit handelte. Wie schon oben angeführt, gehen die

Ansichten der Autoren über die Abgrenzung der Recklinghausenschen Krankheit gegen Einzelercheinungen (Pigmentationen und Hauttumoren) weit auseinander. Die meisten Autoren fordern für die Diagnose einer Neurofibromatose das Vorliegen mindestens zweier Kardinalsymptome, wobei seitens der cutanen Erscheinungen den Pigmentflecken eine große diagnostische Bedeutung beigemessen wird. Wir stimmen in diesem Punkt mit diesen Autoren überein und reihen unseren Fall in die Kategorie der Abortivformen ein. Wir sind der Ansicht, daß gerade den Abortivformen der Recklinghausenschen Krankheit zu wenig Bedeutung beigemessen wird, schon im Hinblick auf die Heredität, da viele, scheinbar nicht vererbte Fälle, wahrscheinlich durch phänotypisch schwach ausgeprägte Krankheitsträger vererbt werden. Auch um Fehldiagnosen zu vermeiden und den Patienten frühzeitig der entsprechenden Therapie zuführen zu können, wäre es erforderlich, daß die Kliniker und Praktiker auch mit diesem Krankheitsbild vertrauter werden, um es differentialdiagnostisch mit in Erwägung zu ziehen.

Ein Symptom, das zwar nicht pathognomonisch für Morb. Reckh. ist, aber schon des öfteren mit ihm zusammen beobachtet wurde, ist die Akromegalie, die auch bei unserem Patienten vorlag. Eine ausführliche Arbeit über das Auftreten dieser Begleiterscheinung stammt von HARTEMANN und Mitarbeitern. Sie teilen 10 derartige Fälle mit, in 4 Fällen davon konnte ein Hypophysentumor röntgenologisch diagnostiziert werden, was sich durch Operationen bestätigte. In 4 weiteren Fällen war röntgenologisch eine Erweiterung der sella turcica festzustellen. Die beiden restlichen Fälle zeigten keine röntgenologischen Befunde.

In der Literatur sind ca. 60 derartige Fälle beschrieben, und unter sämtlichen Hypophysenaffektionen, die zusammen mit einer Neurofibromatose beobachtet wurden, rangiert die Akromegalie an erster Stelle (REUBI fand bei 64 Neurofibromatosefällen 34 Hypophysenaffektionen und bei fast allen diesen eine Akromegalie). Als pathologisch-anatomisches Substrat finden sich 3 Arten von Läsionen (anhand von neurochirurgischen und pathologisch-anatomischen Befunden gesichert):

1. Am häufigsten ein HVL-Adenom, und zwar handelt es sich überwiegend um chromophile Adenome, aber auch chromophobe Adenome wurden gefunden.
2. Ein Gliom oder Neurofibrom des HHL (Neurofibrom des HHL bei Neurofibromatose, Fall von BARBER und SHAW).
3. Eine zentrale, juxta-hypophysäre Gliomatose. Der Kausalzusammenhang zwischen Gliomatose und Akromegalie ist noch nicht gesichert.

Bei der Frage, ob zwischen Recklinghausenscher Neurofibromatose und dem Auftreten einer Akromegalie überhaupt ein Kausalzusammenhang besteht, oder ob es sich vielleicht doch nur um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, kommt HARTEMANN zu dem Schluß, daß schon vom allgemeinen und statistischen Standpunkt her ein signifikantes Verhältnis vorliege. Die Akromegalie sei im übrigen eine der endokrinen Manifestationen, die sich im Zuge einer Recklinghausenschen Krankheit entwickeln könnten, da es sich beim Morb.Reckh. um eine polydysplastische Erkrankung aller Keimblätter mit blastomatöser Tendenz handele, oder - wie es VAN BOGAERT formuliert hat - um ein dysembryoplastisches Syndrom mit blastomatöser Tendenz. Da

uns kein entsprechendes Untersuchungsmaterial zur Verfügung steht, können wir zu diesem Problem nicht Stellung nehmen.

Die histologische Untersuchung des Primärtumors hatte den Befund eines Neurofibroms mit entdifferenzierten Zellstrukturen im Sinne eines Spindelsarkoms ergeben, oder anders ausgedrückt, die maligne sarkomatöse Degeneration eines Neurofibroms. In der Literatur wird als ätiologischer Faktor dem Trauma jeglicher Art eine große Bedeutung beigemessen. Trotz des vorausgegangenen schweren Unfalls bei unserem Patienten lehnen wir einen solchen Kausalzusammenhang auch in unserem Falle ab, einmal weil der Zeitabstand zwischen Trauma und Tumorentstehung zu groß war, zum andern weil eine Traumatisierung der Kniegegend nicht nachweisbar war. Vielmehr möchten wir generell die Entstehung der malignen Neurofibrome durch die Ätiologie der Recklinghausenschen Krankheit selbst klären. Wie bereits erwähnt, liegt der Erkrankung neben anderen, noch ungeklärten Ursachen wohl eine ererbte blastomatöse Entwicklungstendenz zu Grunde, die sich wahrscheinlich über das Nervensystem mittelbar als pathologisch übersteigter Reiz, ausgehend vielleicht von zentralen Regulationsstellen, oder auch direkt von einem in seinen Funktionen fehlerhaft arbeitenden Nervengewebe auf das umgebende Gewebe auswirkt. Dabei kommt es zunächst zu Hyperplasie und tumoröser Wucherung gutartiger Gewebsstrukturen, anders ausgedrückt zur Übersteigerung oder Fehlleitung eines normalen physiologischen Vorganges. In diese Vorstellung läßt sich eine große Zahl von Veränderungen bei der Recklinghausenschen Krankheit einreihen, vor allem solche mit faßbarem morphologischen Substrat: die Nerven- und Hauttumoren, Pigmentflecken, Hämangiome, Lymphangiome, Lipome, echten Fibrome, die Tumoren des

zentralen Nervensystems, aber vielleicht auch die endokrinen Dysfunktionen. Der ganze Vorgang könnte als neurogen induzierte Geschwulstentwicklung bezeichnet werden. Durch den dauernden unphysiologischen Reiz auf die den Nerven umgebenden Gewebe ist auch das Abgleiten der gutartigen Wucherung zur malignen Degeneration denkbar. Da die malignen Nervenscheidentumoren jedoch unabhängig vom Grad der übrigen Krankheitserscheinungen auftreten, bei Abortivfällen genau so häufig wie bei voll ausgeprägten Krankheitsbildern, muß wahrscheinlich noch ein weiterer auslösender Faktor hinzukommen. Ob dieser Faktor ebenfalls nervaler oder vielleicht exogener oder hormonaler Natur ist, bedarf noch der Klärung. Sicher erscheint uns jedoch, daß dem Trauma als solchem Faktor eine zu große Bedeutung beigemessen wird. Auffallend ist auch, daß die Recklinghausensche Krankheit eine Exacerbation durch hormonelle Umstellungen des Körpers erfährt (Pubertät, Schwangerschaft, Menopause), und daß auch die Entstehung maligner Tumoren öfter in solche Perioden fällt. Wahrscheinlich kann man nicht eine einzige Ursache annehmen, sondern einen Ursachenkomplex, also mehrere Faktoren, die zusammenwirken müssen, um den Vorgang auszulösen. Andernfalls müßte die maligne Entartung eine häufigere Komplikation darstellen. Vor allem die Hauttumoren, die ja traumatischen Insulten naturgemäß stärker ausgesetzt sind, müßten eine mindestens genau so hohe Entartungsrate zeigen wie die tiefen Nervenfibrome.

Die Möglichkeit der embryonalen Prädetermination der einzelnen Erscheinungen durch das Einwirken eines schaden- den Agens auf die Keimblätter, wie sie z.B. HARTEMANN vertritt, erscheint uns als ätiologischer Faktor nicht einleuchtend, da in einem solchen Falle angeborene Mißbildungen aller Art zu den regelmäßigen Befunden der

Erkrankung gehören müßten und die Manifestation vorwiegend im Säuglingsalter liegen müßte. Auch die Progredienz der Erscheinungen ließe sich schlecht mit einer solchen Auffassung vereinen.

Auf den ersten Blick scheint die Auffassung, daß es sich bei Auftreten maligner Nerventumoren beim Morb.Reckh. um die maligne Entartung von Neurofibromen handelt, einleuchtend. Bei der Entstehung solcher Geschwülste handelt es sich aber nicht um ein präexistentes Gewebe, das sarkomatös entartet, sondern unter dem Einfluß irgendeines Insultes kommt es zum Auftreten neuer Zellformen, die die Qualität malignen Gewebes bereits mit ihrer Entstehung aufweisen, d.h. erst in der jeweiligen Zelle des Mutterbodens muß die entscheidende Veränderung vorausgehen, ehe sie zur Tumorzelle wird. Unter diesem Gesichtspunkt kann ein solcher maligner Nervenscheidentumor sowohl aus unverändertem Nervenbindegewebe als auch aus dem bindegewebigen Anteil der Neurofibrome hervorgehen. Es ist also sehr schwierig zu beurteilen, wo der Ausgangspunkt des Tumors liegt. Um die Diagnose maligner Entartung eines Neurofibroms stellen zu können, muß also wenigstens der Nachweis eines präexistenten Neurofibromknotens am Ort des malignen Tumors sowie der Nachweis der Verbindung des Tumors mit einem Nerven erbracht sein. Beides ist bei einer Reihe von Literaturfällen nicht gegeben, sondern die Diagnose wird nur auf Grund eines vorliegenden Morb.Reckh. und anhand des histologischen Befundes sarkomatösen Gewebes gestellt. In unserem Falle dürfen wir mit einiger Sicherheit annehmen, daß die neurofibromatösen Veränderungen an den Nerven schon vor der Entstehung der sarkomatösen Geschwulst vorhanden gewesen sind, daß die Matrix des Tumors also das Bindegewebe des Neurofibromknotens gewesen ist.

In vielen Fällen besteht also die Möglichkeit, daß das sogenannte maligne entartete Neurofibrom ein primäres, aus noch unverändertem endo- und perineuralem Bindegewebe hervorgegangenes Fibrosarkom ist, das sich auf Grund jener blastomatösen Tendenz auch als neurogen induzierte Geschwulst entwickelt hat. Die beiden Tumorformen werden sich histologisch oft nicht trennen lassen, da beide von mesodermalen bindegewebigen Strukturen ihren Ausgang genommen haben. Die Möglichkeit aber, daß sowohl primäre Fibrosarkome als auch maligne entartete Neurofibrome vorkommen können, weist darauf hin, daß die echte maligne Entartung von Neurofibromen sehr selten ist.

Was die Histogenese der Recklinghausenschen Tumoren oder Neurofibrosarkome anbelangt, so neigen wir auf Grund unserer histologischen Befunde dazu, daß es sich - zumindest in unserem Falle - um mesodermale Tumoren handelt, also um Sarkome, die von bindegewebigen Elementen der Nervencheiden oder der Neurofibromknoten ihren Ausgang nahmen. Die Theorie STOUTs und anderer Autoren, die die Neurofibrome für Abkömmlinge der ectodermalen Schwannschen Zellen halten, können wir anhand unserer Befunde nicht stützen; wir sind vielmehr der Ansicht, daß es sich um mesodermale bindegewebige, höchstens jedoch um Mischgeschwülste mit überwiegend bindegewebiger Komponente handelt, was wir jedoch auf Grund unseres geringen Untersuchungsmaterials nicht sicher entscheiden können. Daß es Übergangsformen mit mehr ectodermalen Strukturen gibt, können wir ebenfalls nicht widerlegen. Die auffallend starke Differenzierung kollagener Fasern durch die Tumorzellen und das Vorkommen osteoidähnlicher Formationen innerhalb des Tumors bei unserem Fall sind für uns deutliche Beweise seines mesodermalen Ursprungs, ebenso das typische Verhalten der Geschwulst hinsichtlich Wachstumsgeschwindigkeit und Metastasierung.

Auch GONZALES (1964) stellte bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung eines neurogenen Sarkoms bei Morb. Reckh. fest, daß kein Anhaltspunkt für die Herkunft der Tumorzellen von Schwannschen Zellen bestehe.

Der Befund CAUSEY und BARTONS, die mit dem Elektronenmikroskop den Zellgehalt des Endoneuriums bei normalen Nerven untersuchten und feststellten, daß der Gehalt an Fibroblasten nur ca 5 %, der an Schwannschen Zellen dagegen 85 % beträgt, ist kein beweisendes Gegenargument, da das Perineurium ebenfalls als Matrix des tumorösen Prozesses in Frage kommt und der geringe Fibroblastengehalt des Endoneuriums eine Wucherung und Entartung derselben nicht ausschließt. Gegen die ectodermale Herkunft der malignen Nervenscheidentumoren und auch der Neurofibrome im Sinne STOUTs spricht unserer Meinung nach auch die Tatsache, daß Neurinome äußerst selten maligne entarten.

5.0 Zusammenfassung und Schluß

=====

Anhand eines malignen Nervenscheidentumors bei einem 20 Jahre alt gewordenen Manne mit abortiver peripherer Recklinghausenscher Krankheit wurde gezeigt, daß die maligne Entartung der tiefen Nervenscheidentumoren eine sarkomatöse Entartung ist und ihren Ausgang von den bindegewebigen mesodermalen Elementen dieser Geschwülste nimmt. Der Vorgang dieses Prozesses ist als neurogen induzierte Geschwulstbildung aufzufassen.

Bezüglich Lokalisation und Metastasierung entspricht unser Fall den allgemeinen Literaturangaben.

Es wird darauf hingewiesen, daß es sich wahrscheinlich nicht in allen Fällen von malignen Nerventumoren beim Morb.Reckh. um die maligne Entartung von Neurofibromknoten handelt, sondern auch das Auftreten primärer, d.h. nicht aus neurofibromatös umgewandelten Nerven entstehender Sarkome möglich ist. Das Auftreten solcher fibroblastischer oder "neurogener" Sarkome der Nerven außerhalb der Recklinghausenschen Krankheit ist in der Literatur häufiger beschrieben (TRUEBLOOD, IVINS, PACK und ARIEL).

Die Literaturangaben über die Häufigkeit der malignen Entartung halten wir für zu hoch. Die niedrigsten Angaben erscheinen uns am zutreffendsten. Die maligne Entartung dürfte ein durchaus seltenes Ereignis sein.

Dem Trauma als auslösenden Faktor der malignen Entartung können wir die Bedeutung, die ihm in der Literatur zugeschrieben wird, nicht zuerkennen, vielmehr dürfte die Sarkomentstehung in der allgemeinen Entstehungsursache der Neurofibromatose zu suchen sein.

Bezüglich der Histogenese der Neurofibrome vertreten wir im Gegensatz zu einigen anderen Autoren die Auffassung, daß es sich um vorwiegend bindegewebige Wucherungen handelt, ausgehend von den Fibroblasten des Peri- und Endoneuriums, wenn auch eine Mitbeteiligung der Schwannschen Zellen nicht sicher auszuschließen ist. Es handelt sich also höchstwahrscheinlich um Mischgeschwülste. Ob fließende Übergänge vom Neurofibrom zum Neurinom bestehen, vermögen wir nicht zu entscheiden, doch neigen wir der Ansicht zu, daß das Neurinom eine Sonderstellung in der Reihe der Recklinghausenschen Tumoren einnimmt.

Die Ätiologie der Erkrankung ist weiterhin ungeklärt. Unserer Meinung nach kann es sich um eine ererbte Funktionsanomalie des Nervensystems oder eine ererbte anomale Reaktionsweise auf Reize handeln, wobei das Erfolgsorgan einmal das Nervenbindegewebe selbst, zum anderen die innervierten Organe, Gewebe oder angrenzende Strukturen sein können.

Die sogenannten formes frustes rechnen wir zum Krankheitsbild der Neurofibromatose und weisen auf die Wichtigkeit ihrer Erfassung hin, einmal wegen ihrer Bedeutung bezüglich der Vererbung der Krankheit, aber auch im Hinblick auf die Differentialdiagnose von Weichteilgeschwülsten. Ohne Erfassung der Abortivformen wird es auch nicht möglich sein, eine genaue Vorstellung vom Vorkommen der Recklinghausenschen Krankheit zu bekommen.

6.0 Literaturverzeichnis

- =====
1. Ackermann, I.V.,
Taylor F.H. Neurogenous tumors within the
thorax; clinico-pathological
evaluation of 48 cases.
Cancer 4: 669-91, 1951
 2. Adrian, C. Die multiplen Neurofibrome.
Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir.
81, 1903
 3. Adrian, C. Über Neurofibrome u. ihre
Kompl. Beitr. z. klin. Chir.
31, 1901
 4. D'Agostino, A.N. Sarcomas of the peripheral and
somatic soft tissues associated
with multiple Neurofibromatosis.
Cancer 16, No. 7-12: 1015-27,
1963
 5. Akeson, W.H. Case Conference Univ. of
Washington School of Med.
Dept. of Orthop. Surg.
North-West Med. 64: 580-3,
1965
 6. Antoni, N.R.E. Über Rückenmarkstumoren und
Neurofibrome.
München, 1920 J.F. Bergmann
 7. Arnould, G.,
Tridon, P.
et al. Royal tumor of late appearance
and malignant evolution in a
case of hereditary cutaneous
neurofibromatosis. Rèv. Méd.
Nancy 86: 241-6, 1961
 8. Arnozan, X. Névrome plexiforme.
J. de Méd. de Bordeaux 15: 72,
1885
 9. Ascanazy Über schwer erkennbare Neuro-
fibrome. Arb. aus d. Gebiete
d. Path.anat. u. Bakt. 9: 1,
1912-14, Leipzig

10. Aschoff, H. On the problems of the genetically or metabolically caused development of Recklinghausen's Neurofibromatosis.
Z. Orthop. 100: 439-49, 1965
11. Bailey, P., The role of the cells of Schwann
Herrmann, J.D. in the formation of tumors of
the peripheral nerves.
Am. J. Path. 14: 1-37, 1938
12. Baltin, M.M. zit. bei Lekonogov
13. Barber, H.W., Maladie de Recklinghausen avec
Shaw, M. tumeur hypophysaire. Proc. Roy.
Soc. Med. section of Dermat.
16: 30, 1922
14. Bielschowsky, M., Familiäre hypertrophe Neuritis
Gallus, J. u. Neurofibromatose.
J. Psychol. u. Neurol. 29:
182-204, 1922-23
15. Bielschowsky, M., Über das System d. Neurome u.
Pick, L. Beobachtungen an einem Ganglion-
neurom des Gehirns nebst Unter-
suchung üb. d. Genese d. Nerven-
fasern in Neurinomen.
Zeitschr. f. d. ges. Neurol.
6: 4, Berlin 1911
16. Blankenship, B.J. Neurofibrosarkoma of the palate,
et al. associated with neurofibroma-
tosis, primary or metastatic.
Oral Surg. 22: 139-47, 1966
17. Bodechtel, G. Zur Klinik d. zentr. Form d.
Neurofibromatose v. Reckling-
hausen. Arch. f. Psychiatr. u.
Neurol. 185: 326-344, 1950
18. Bofinger, H. Über das Problem der sarkoma-
tösen Entartung bei der Neuro-
fibromatose von Recklinghausen.
Arch. f. Geschwulstforschung
9: 273-79, 1956

31. Crowe, F.W.
et al. A clinical pathological and
genetic study of multiple neuro-
fibromatosis.
Toronto, Ryerson Press, 1956
32. Davis, W.B.
et al. Neurofibromatosis of head and
neck. Plast. Reconstr. Surg.
14: 186-89, 1954
33. Delfino, A.J.,
Höhrmann, H. On a retroperitoneal neuro-
genic sarcoma in v. Reckling-
hausen's Neurofibromatosis.
Zbl. Chir. 90: 2218-24, 1965
34. Dobrowsky, A. zit. bei Gaponowa
35. Ewing, J. Neoplastic diseases p. 152,
ed. 2, Philadelphia, W.B.
Saunders Company, 1922
36. Feyrter, F. Über Neurome u. Neurofibroma-
tose nach Untersuchg. am
menschl. Mag.-Darmschlauch.
Maudrich, Wien, 1948
37. Feyrter, F. Recklinghausen'sche Krankheit
mit maligner Ausartung.
Münch. med. Wschr. 26: 711,
1940
38. Finotti, E. Beiträge zur chir. u. path.
Anat. d. peripheren Nerven.
Virchows Arch. f. path. Anat.
143: 133, 1896
39. Fischer, G.A. Recklinghausen'sche Krankheit
u. Muttermähler.
Dermat. Wschr. 84: 89, 1927
40. Foerster, O.,
Gagel, O. Zentrale diffuse Schwannose
bei Recklinghausen'scher
Krankheit. Z. f. d. ges.
Neurol. 151: 1-15, 1934
41. Foot, N.C. Peripheral neurogenic tumor.
Am. J. Clin. Path. 6: 1-21,
1936

42. French, S.W.,
Dickerson, C.B.
et al. Malignant degeneration in mul-
tiple neurofibromatosis.
U.S. Armed Forces M.J. 3: 721,
1952
43. Gaponova, G.
et al. Recklinghausen's disease.
Klin. Med. Moskva 43: 136-41,
1965
44. Garré, C. Über sec. maligne Neurome.
Beitrag Klin. Chir. Tübingen
9: 465, 1892
45. Garré, C.,
Borchard, M. Lehrbuch d. Chirurgie, 13. Aufl.
S. 53, 1944, Springer-Verlag,
Berlin
46. Geschickter, C.F. So-called fibrosarcoma of bone;
bone involvement by sarcoma of
neighbouring soft-parts.
Arch. Surg. 24: 231-91, 1932
47. Geschickter, C.F. Tumors of connective tissue.
Am. J. Cancer 25: 377, 1935
48. Gonzales, A.
et al. Study with the electron micro-
scope of a case of neurogenic
sarcoma. Bol. Inst. Estud. Med.
Biol. (Mex.) 22: 429-41, 1964
49. Gottron, H.A. Sarkom der Haut.
Hautarzt 4: 1, 1953
50. Gottron, H.A.,
Nikolowsky, W. Sarkome der Haut.
Gottron u. Schönfeld, Dermato-
logie u. Venerologie, Band IV,
Stuttgart, 1960, G. Thieme-
Verlag
51. Greither, A. Recklinghausen'sche Krankheit.
Lehrbuch d. Haut- u. Geschlechts-
krankheiten XXIII, begr. von
E. Riecke, herausgegeb. von
H.G. Bode u. G.W. Korting,
9. Aufl., 1962, G. Fischer-
Verlag, Stuttgart

52. Gruner, J.E. The elementary lesions of Recklinghausen's neurofibromatosis. Electronmicroscope study. Rev. Neurol. Paris 102: 525-29, 1960
- 53 Habermann Beitrag zur Kenntnis der sek. malignen Neurome. München. med. Wschr. 45: 713-16, 752-54, 1898
54. Hamperl, H. Patholog.-histolog. Prakt. p. 203, Springer Verlag, Göttingen, 1961
55. Harbitz, F. Multiple Neurofibromatose. Zbl. Hautkrankheiten 70: 264, 1943 (Acta path. scand. 19: 448-80, 1942)
56. Hartemann, P. et al. Acromegaly and Recklinghausen's Neurofibromatosis. Ann. Endocr. Paris 25: 601-18, 1964
57. Hartmann, H. Zur Kenntnis der sek. malignen Neurome. Beitr. z. klin. Chir. 17: 177, 1896
58. Heard, G. Malignant disease in v. Recklinghausen's neurofibromatosis. Proc. Roy. Soc. Med. 56: 502-3, 1963
59. Heard, G. Nervenscheidentumoren u. v. Recklinghausen'sche Krankheit d. Nervensystems. Ann. Roy. Coll. Surg. England 31: 229-48, 1962
60. Herrmann, J. Sarcomatous transformation in multiple neurofibromatosis (4 cases). Ann. Surg. 131: 206-17, 1950
61. Herxheimer, G., Roth, W. Zum Studium der Recklinghausen'schen Neurofibromatose. Beitr. z. Path. Anat. u. Path. 58: 319-89, 1914

62. Hoekstra, G. Über die fam. Neurofibromatosis mit Unters. über d. Häufigkeit d. Heredität und Malignität bei Recklinghausen'scher Krankheit. Virchow's Arch. 237, 1922
63. Hoeve, J. van der Eye symptoms in phakomatosis. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 52: 380, 1932
64. Holt, J.F.,
Wright, E.M. Radiological features of neurofibromatosis. Radiology 51: 647-64, 1948
65. Hosoi, K. Multiple neurofibromatosis with special reference to malignant transformation. Arch. Surg. 22: 258-81, 1931
66. Hsi-Chih-Chao, D. Congenital neurocutaneous syndroms in childhood. Neurofibromatosis. J. Pediatr. St. Louis 55 (2): 189-99, 1959
67. Hudson, L.H.,
Cox, T.R. Simultaneous neurofibrosarcoma of the breast and back in v. Recklinghausen's disease. Am. J. Surg. 92: 476-79, 1956
68. Hulst, J.P.L. Beitrag zur Kenntnis der Fibrosarkomatose des Nervensystems. Virchow's Arch. f. Path. Anat. 177: 317, 1904
69. Ivins, J.C.
et al. Fibrosarcoma of the soft tissues of the extremities. Surgery 28: 495, 1950
70. Jilek, M.
et al. Coincidence of malignancy in Recklinghausen's neurofibromatosis. Cesk Derm. 40: 402-7, 1965
71. Karawaew, G.T.,
Silbermann, S.I. zit. bei Gaponova
72. Kent, E.M.,
Blades, B.
et al. Intrathoracic neurogenic tumors. J. Thorac. Surg. 13: 116, 1944

73. Krummbein, C. Über die Band- u. Palisadenstellung der Kerne, eine Wachstumsform des feinfibrillären mesenchymalen Gewebes. Virchow's Arch. f. path. Anat. 255: 309-31, 1924
74. Kruske, H. Pigmentanomalien. Gottron u. Schönfeld, Dermatologie u. Venerologie, Band 4, Stuttgart 1960, G. Thieme-Verlag
75. Lambers, K., Ortiz de Zarate, J.C. Zentrale und periphere Neurofibromatose unter besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zur hypertrophischen Neuritis. Dtsche. Z. Nervenheilkunde 169: 289, 1952
76. Lekonogow, V.A. Neurofibromatosis according to data of the neurological department of the Maritime Regional Hospital in the last 12 years. Vop. Psikhiat. Nevropat. 10: 84-9, 1964
77. Leslie, J., Levène. G. Bone changes in neurofibromatosis. Arch. Int. Méd. 103: 570-80, 1959
78. Levy, D., Katib, R. Intestinale Neurofibromatose mit maligner Entartung (Fallbericht). Dis. Colon Rectum 3: 140-44, 1960
79. Littlewood, H. et al. A case of multiple neurofibromatosis. Ref. Arch. Derm. 78: 436, 1908 (Lancet 1: 921, 1905)
80. Maksim, G. Neurofibromatosis with malignant tumor and metastasis in children. Am. J. Dis. Child. 57: 381, 1939
81. Mallory, F.B. The principles of pathologic histology. Philadelphia, 1914
82. Manteuffel-Szöge, L. zit. bei Roggenbau
83. Masson, P. Les naevi pigmentaires. Ann. d'anat. pathol. 3: 417, 657, 1926

84. Masson, P. Tumeurs encapsulées et bénignes
des nerfs. Rév. Canad. de Biol.
1: 289, 1942

85. Masson, P., Experimental and spontaneous
Simard, C. Schwannomas. Am. J. Path. 6
(4-6): 619, 1930

86. Mathies, A. Vier familiäre Fälle multipler
Neuromyofibrosarcomatose.
Z. klin. Med. 77: 50, 1913

87. McCarroll, H.R. Clinical manifestations of
congenital neurofibromatosis.
J. Bone Joint Surg. 32-A:
601-17, 1950

88. Meyerding, H.W., Clinical aspects of fibrosarcoma
Broders, A.C., of the soft tissues of the ex-
Hargrave, R.L. tremities. Surg. Gynec. Obst.
62: 1010-19, 1936

89. Miller, A. Neurofibromatosis with referen-
ces to skeletal changes, com-
pression myelitis, malignant
degeneration. Arch. Surg. 32:
109, 1936

90. Monod, O. Über die maligne Entartung der
et al. Neurofibromatose v. Reckling-
 hausen nach chirurg. Eingriffen.
J. français Méd. et Chir. Thor.
5: 121, 1951 (2)

91. Mouren, P., Recklinghausen's disease with
Dalmas, H. cancerous transformation:
et al. anatomical records.
Marseille Méd. 99: 1039-42,
1962

92. Murray, M.R., Schwann cells versus fibro-
Stout, A.P. blasts as the origin of the
 specific nerve sheath tumors.
Am. J. Path. 16: 41-60, 1940

93. Neilson, D.B. Primary intrapulmonary neurogenic sarcoma. J. Path. Bact. London 76 (2): 419-30, 1958
94. Nödl, F. Über Wucherungsformen des Endnetzes. Arch. f. klin. experiment. Dermat. 205 (4): 728-30, 1957
95. Nödl, F. Neurinome, Neurofibrome und Neurinofibrome. Gottron u. Schönfeld, Dermatologie u. Venerologie, Bd. 4, Stuttgart 1960, G. Thieme-Verlag
96. Noeske, K.
et al. Neurofibromatosis with unusual malignant tumor. Med. Welt 30: 1693-4, 1965
97. Odier zit. bei Heard, G.
98. Orzechowski, K.,
Nowicki, W. Zur Pathogenese u. Path. Anat. der multiplen Neurofibromatose u. d. Sclerosis tuberosa. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 11: 237-307, 1912
99. Pack, G.T.,
Ariel, J.M. Fibrosarcoma of the soft somatic tissues. Surgery 31: 443-78, 1952
100. Penfield, W. The encapsulated tumors of the nervous system, meningeal fibroblastoma, perineurial fibroblastoma and neurofibromata of v. Recklinghausen. Surg. Gynec. Obst. 45: 178-188, 1927
101. Penfield, W. in: Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System. Ed. by W. Penfield Vol. 3, 953, 1932 (N.Y.)
102. Penfield, W.,
Young, A.W. The nature of v. Recklinghausen's disease and the tumors associated with it. Arch. Neurol. u. Psychiatr. 23: 320, 1930

103. Perkinson, N.G. Melanoma arising in a Café-au-lait-Spot of Neurofibromatosis. Am. J. Surgery N.S. 93: 1018-20, 1957
104. Poole, G.,
Deeley, T.J. Neurofibromatosis with malignant change. Am. Rev. Resp. Dis. 88: 65-8, 1963
105. Preiser, S.A.,
Davenport, Ch. B. Multiple Neurofibromatosis and its inheritance: with description of a case. Am. J. of the Med. Sciences 156: 507-40, 1918
106. Preston, F.W.,
Walsh, W.S.,
Clarke, T.H. Cutaneous neurofibromatosis. Arch. Surg 64: 813, 1952
107. Quick, D.,
Cutler, M. Neurogenic sarcoma, clinical and pathological study. Ann. Surg. 86: 810, 1927
108. Ratzenhofer, M. Zur Kenntnis der Organveränderungen bei v. Recklinghausen'scher Neurofibromatose. Verh. dtsch. Ges. Path., 1954, p- 236 (38. Tag)
109. Recklinghausen, F.v. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen Neuomen. Virchow-Festschrift Berlin, 1882
110. Regele, H. Ungewöhnlich großes, malignes Neurofibrom in der re. Brusthöhle (Path. Anat. Inst. Wien), Krebsarzt 15: 193-98, 1960
111. Reubi, F. Les vaisseaux et les glandes endocrines dans la neurofibromatose. Le syndrome sympathicotonique de la maladie de Recklinghausen. Révue suisse Path. et Bacter. 7.fasc. 2: 168, 1944
112. Rheinberg, C.A. zit. bei Lekonogov

113. Ringertz, N.,
Ehrner, L. Über Sarkombildung bei v. Reck-
linghausen's Neurofibromatose.
Zschr. f. d. ges. Neurol. u.
Psychiatr. 176: 297-319
114. Roggenbau, E. Klinische, path.-anat. u.
histolog. Betrachtungen zu zwei
besonderen Fällen von Reckling-
hausen'scher Neurofibromatose.
Diss. Berlin F.U., 1957
115. Romanowsky, M. zit. bei Lekonogov
116. Romeis, B. Mikroskopische Technik, 15. verb.
Aufl., München, Leibnitzverlag
1948
117. Roussay, G.,
Cornil, L. Névrite hypertrophique pro-
gressive nonfamiliale de
l'adulte. Ann. de méd. 6:
296-305, 1919
118. Saxén, E. Tumors of the sheath of the peri-
pheral nerves (studies on their
structure, histogenesis and
symptomatology). Acta path.
scand. Helsinki, 1948
119. Scherer, H.-J. Zur Frage des Zusammenhanges
zwischen Neurofibromatose und
umschriebenem Riesenwuchs.
Virchow's Arch. f. Path. Anat.
289: 127-50, 1933
120. Scheven, O. Zur Kenntnis der sec. malignen
Neurome. Beitrag z. Kl. Chir.
17: 157, 1896
121. Schmincke, A. Handbuch der spez. Path. Anat.
von Henke u. Lubarsch XIII/4:
664, 1957
122. Seitz, J. Multiple Fibrosarkome der Ner-
ven und Perichondritis laryngea,
Virchow's Arch. f. Path. Anat.
52: 114, 1871

123. Sharpe, J.C.,
Young, H.R. Recklinghausen's Neurofibro-
motosis, clinical manifestation
in thirty-one cases. Arch. Inst.
Med. 59: 299-328, 1937
124. Siemens, H.W. Zum Studium der Abortivform der
Recklinghausen'schen Krankheit.
Dermat. Zeitschr. 46/47: 168-76,
1926
125. Siemens, H.W. Klin.-dermatol. Studien über
die Recklinghausen'sche Krank-
heit. Arch. f. Dermat. 150: 80,
1926
126. Siemens, H.W. Über Pigmentflecken bei Reck-
linghausen'scher Krankheit und
klinisch Normalen. Arch. Dermat.
151, 1926
127. Slotnikow, M.D. zit. bei Lekonogov
128. Speed, K. Malignant degeneration of neuro-
fibromatosis of peripheral
nerve trunks. Ann. Surg. 116:
81, 1942
129. Starck, H. M. Recklingh., forme fruste mit
multiplen ephalidenartigen Pig-
mentierungen, leichter hypo-
physärer Insuffizienz u. urti-
caria factitia. Dermatologica
Basel 112: 567, 1956
130. Stewart. Fr.W.,
Copeland, M.M. Neurogenic sarcoma.
Am. J. Cancer 15: 1235, 1931
131. Stöhr jr., Ph. Lehrbuch der Histologie.
Springer Verlag Berlin-
Göttingen-Heidelberg 1951
132. Stout, A.P. The malignant tumors of peri-
pheral nerves. Am. J. Cancer
25: 1-36, 1935
133. Stout, A.P. Fibrosarcoma: The malignant
tumor of fibroblasts.
Am. J. Cancer 1: 30, 1948

134. Stout, A.P. Atlas of Tumor Pathology Sect. II, Fasc. 5+6: Tumors of the peripheral nerve-system. Washington D.C. Armed Forces Inst.Path. 1949-53
135. Taylor, G.W.,
Nathanson, I.T. Lymph Node Metastases. London Oxford Univ. Press, p. 127, 1942
136. Témime, P.
et al. Malignant transformation of Recklinghausen's royal tumor of the elbow. Bull.Soc.Franc. Derm.Syph. 72: 160-1, 1965
137. Thomson, A.H. On Neuroma and Neurofibromatosis. Edinburgh, Thurnbull and Spears, 1900
138. Trueblood, D.V. Neurogenic sarcoma. Surg.Gynec.Obst. 72: 363-71, 1941
139. Undeutsch, W. Zum Problem der malignen Entartung d. Neurofibromatose v. Recklinghausen. Derm.Wschr. 136: 43, 1953
140. Verocay, J. Multiple Geschwülste u. Systemerkrankungen am nervösen Apparat. Chiari Festschrift Wien, 1908
141. Versé, M. Familiäre Neurofibromatose mit posttraumat. Sarcomatose. Med.Klin. 18, 2: 1400, 1922
142. Virchow, R. Die krankhaften Geschwülste. Vorlesungen über Pathologie, 1863/67, 3: 236, I. Teil
143. Voss, M. Generalisierte Neurofibromatose mit einem sarkomatösen Tumor neurogenen Ursprungs in der Lunge, (1 Fall). Frankf.Zschr. f.Path. 49: 138-44, 1935

144. Wachstein, M.,
Wolfe, E. General neurofibromatosis with
local sarcomatous change and
metastases to regional lymph
nodes. Arch.Path. 37: 331, 1944
145. Zeitlhofer, J. Über die maligne Ausartung von
Neurofibromen.
Krebsarzt 2: 301, Wien, 1947
146. Zbinden, H. Beitrag zur intestinalen Form
der Neurofibromatose Reckling-
hausen. Helvet.chir.Acta 18:
524, 1951

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. med. E. Müller für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut zur Durchführung des praktischen Teils meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Mein besonders herzlicher Dank gilt auch Herrn Privatdozent Dr. med. H. Schmidt für die Überlassung des Themas, für seine große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit erteilten guten Rat.

Herrn Dr. med. E. Eberhardt/Weidenberg danke ich für die Überlassung wertvoller anamnestischer Angaben sowie einer Röntgenaufnahme.

L e b e n s l a u f

Ich, Reinhard Hermann Bressel, bin am 7.1.1941 in Essen geboren, als Sohn des Dipl.-Ing. Gerhard Bressel und seiner Ehefrau Hildegard Bressel, geb. Schöndube.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die dortige Volksschule, anschließend, nach bestandener Aufnahmeprüfung, das neu-sprachliche Humboldt-Gymnasium, an dem ich im März 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen, wo ich nach dem Wintersemester 1961/62 das Vor-physikum, nach dem Sommersemester 1963 das Physikum und im Wintersemester 1966/67 das Staatsexamen erfolgreich bestand.

Seit dem Sommersemester 1964 studiere ich außerdem noch Zahnmedizin. Im März 1966 legte ich das Physikum der Zahn-heilkunde ab.

Nach bestandenem medizinischen Examen leistete ich fünf Monate Medizinalassistentenzeit am Hygienisch-bakteriolo-gischen Institut der Universität Erlangen ab, von April bis August 1967.

Inzwischen habe ich wieder das Zahnmedizin-Studium aufge-nommen, das ich nach dem Physikum unterbrochen hatte. Seit dem 27.9.1963 bin ich mit Sabine Welker aus Erlangen verheiratet.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
